

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 93

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES OSTÉO-ARTHRITES TUBERCULEUSES EXPÉRIMENTALES

Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale
de la Faculté de Médecine de Bordeaux.

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 31 mars 1939

PAR

Guy-Robert PERRINEAU

Ex-interne provisoire des Hôpitaux,

Diplômé de Médecine coloniale,

Né à La Rochelle (Charente-Inférieure), le 1^{er} mars 1914.

Examineurs de la Thèse	{	MM. AUBERTIN, professeur	Président.
		DUBREUIL, professeur	Juges.
		LACOSTE, professeur	
		LOUBAT, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548609_0029

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1938-1939

N° 93

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES OSTÉO-ARTHRITES
TUBERCULEUSES EXPÉRIMENTALES

Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale
de la Faculté de Médecine de Bordeaux.

Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le vendredi 31 mars 1939

PAR

Guy-Robert PERRINEAU

Ex-interne provisoire des Hôpitaux,
Diplômé de Médecine coloniale,

Né à La Rochelle (Charente-Inférieure), le 1^{er} mars 1914.

Examineurs de la Thèse	{	MM. AUBERTIN, professeur	<i>Président.</i>
		DUBREUIL, professeur	} <i>Juges.</i>
		LACOSTE, professeur	
		LOUBAT, agrégé	

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen M. MAURIAC.
 Assesseur M. LABAT.
 Doyen honoraire M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET,
 CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	(MAURIAC. DUPERIE.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ...	ROCHER.
Clinique chirurgicale et gynécologique.....	GUYOT.	Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CARLES.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Clinique d'accouchements.	ANDERODIAS.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ..	DAMADE.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .	PETGES.
Anatomie générale et histologie.....	VILLEMIN.	Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY.
Hygiène.....	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies nerveuses et mentales....	ABADIE.
Médecine légale et déontologie.....	LEURET.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale ..	LANDE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Chimie	RECHOU.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CREYX.
Botanique et matière médicale	CHELLE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Pharmacie.....	GOLSE.		
Zoologie et parasitologie ..	VITTE.		
Médecine expérimentale ..	MANDOUL.		
Clinique ophtalmologique.	AUBERTIN.		
Physiologie	TEULIERES.		
	FABRE.		

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
 R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale.....	{ CHARRIER.
Physiologie	N.		{ LOUBAT.
			{ MASSE.
			{ DARGET.
			N.
		Obstétrique.....	RIVIERE.
		Ophthalmologie	BEAUVIEUX.
		Oto-Rhino-Laryngologie..	DESPONS.
		Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
		Physique médicale.....	N.
		Chimie générale pharmaceutique et toxicologie..	N.



COURS COMPLÉMENTAIRES:

	MM.		MM.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Physique médicale et pharmaceutique	AURIAC.
Accouchements	RIVIERE.	Anatomie	J.BEAUVIEUX.
Pathologie médicale	DELMA-MARSALET.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Puériculture	FAUGERE.	Botanique	GIRARD.
Zoologie et parasitologie..	R. SIGALAS.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Médecine légale	DERVILLEE.	Bactériologie.....	MOUREAU.
Urologie	DARGET.	Physiologie	PETITEAU.
Législat. pharmaceutique.	POPLAWSKI.		
Ophtalmologie	CABANNES (en congé).		

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DES HOPITAUX
ET DU LABORATOIRE DE MEDECINE EXPERIMENTALE

AU DOCTEUR JEAN RICHARD
MÉDECIN DES TROUPES COLONIALES

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CARLES
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARRIER
MONSIEUR LE DOCTEUR E. DUBOURG
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABADIE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BEGOUIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR PETGES
MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUBAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDERODIAS

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. MOUREAU

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ
CHEF DE LABORATOIRE DES HÔPITAUX
CROIX DE GUERRE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Faible gage de notre profonde gratitude.

AVANT-PROPOS

Il nous est particulièrement agréable, au début de ce travail, de pouvoir exprimer à Monsieur le Professeur Aubertin nos respectueux sentiments d'admiration et de reconnaissance. A la Faculté, nous avons bénéficié de ses cours si lumineux et si riches d'enseignements. Au Laboratoire de médecine expérimentale, nous avons pu, pendant plus de trois ans, travailler sous sa direction et acquérir, à son contact, le meilleur de notre formation. A maintes reprises, il a bien voulu nous éclairer de ses conseils, nous encourager dans nos tentatives, nous guider dans l'élaboration de ce travail. Nous le remercions enfin du grand honneur qu'il nous fait encore en acceptant de présider cette modeste thèse.

Nous devons également beaucoup à Monsieur le Docteur Moureau. Nous n'oublions pas que c'est lui qui, le premier, nous initia à la bactériologie; ses conseils bienveillants, au cours de nos recherches, nous furent toujours précieux.

Nous tenons aussi à remercier Monsieur le Professeur Dubreuil et Monsieur le Professeur Lacoste, qui ont bien voulu s'intéresser à nos travaux et nous permettre de réaliser les photographies qui illustrent cette thèse.

Grâce à l'amabilité extrême de Monsieur le Docteur Guichard, électro-radiologiste des hôpitaux, nous avons pu effectuer de nombreux examens radiographiques qui nous

ont été particulièrement utiles, nous l'en remercions bien sincèrement.

Parmi nos Maîtres des hôpitaux, Monsieur le Professeur agrégé Loubat a droit tout spécialement à notre reconnaissance. Pendant notre trop court internat dans son service de l'Hôpital des enfants, il n'a cessé de nous prodiguer les marques de sa sympathie. Nous tenons à lui exprimer notre respectueuse et vive gratitude.

Nos remerciements vont enfin à toutes celles et à tous ceux qui nous ont aidé au cours de notre tâche, en particulier nos camarades du Laboratoire de médecine expérimentale, et surtout notre ami Jean Richard, dont les longues et patientes recherches nous ont amené à entreprendre ce travail.

INTRODUCTION

Au cours d'une étude d'ensemble très complète de deux souches de bacilles alcool et acido-résistants, à peu près non pathogènes, dites « Souches Ferré », J. Richard (67) avait essayé avec elles de prémunir des lapins contre l'infection tuberculeuse bovine. Or, chez trois lapins préparés par une injection sous-cutanée d'une émulsion de bacilles provenant de l'une de ces souches, dite « humide », puis surinfectés quelques mois plus tard avec des bacilles bovins virulents, il avait été amené à constater l'apparition d'arthrites fongueuses multiples. Il lui avait été facile d'isoler, à partir du caséum provenant de ces arthrites, des bacilles alcool et acido-résistants, ayant des caractères microscopiques et culturaux, identiques à ceux de la souche Ferré « humide ». Aucun des lapins témoins inoculés, les uns avec des bacilles bovins, les autres avec des bacilles Ferré, n'avait présenté de lésions du même ordre.

En résumé, une surinfection par une souche bovine virulente semblait avoir rendu des bacilles à peu près avirulents, aptes à donner des manifestations ostéo-articulaires. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher si, en faisant varier les conditions d'inoculation et de réinfection, il ne serait pas possible d'exalter l'aptitude arthrotrope de la souche Ferré et partant, de déterminer certains des facteurs susceptibles d'agir sur cette aptitude.

Après avoir, tout d'abord, exposé l'état actuel de la question des arthrites et ostéites tuberculeuses expérimentales,

nous rappellerons les caractères de la souche Ferré et essaierons de la classer dans le groupe des bacilles acido-résistants. Nous relaterons ensuite les diverses expériences que nous avons effectuées avec elle, en vue d'obtenir des localisations ostéo-articulaires et nous en discuterons les résultats.

CHAPITRE PREMIER

EXPOSÉ DES TRAVAUX ANTÉRIEURS SUR LES TUBERCULOSES OSSEUSES ET OSTEO-ARTICULAIRES EXPÉRIMENTALES

Chirurgiens, anatomo-pathologistes et bactériologistes se sont attachés, depuis longtemps déjà, à l'étude de la réalisation expérimentale des ostéo-arthrites tuberculeuses. La plupart de ces recherches ont d'ailleurs eu pour but de déterminer le rôle du facteur traumatique dans l'étiologie et dans l'évolution des arthrites tuberculeuses et, d'une manière plus générale, d'étudier les rapports de la tuberculose avec les traumatismes.

Sans vouloir aborder le problème de la tuberculose traumatique, nous exposerons tout d'abord, les divers travaux, d'ailleurs souvent contradictoires, qui ont été consacrés à la reproduction expérimentale de cette tuberculose; nous rapporterons ensuite les résultats des recherches qui n'ont pas fait intervenir le facteur traumatique.

I. EXPÉRIMENTATIONS AYANT FAIT INTERVENIR DES FACTEURS EXTERNES.

On sait que les célèbres expériences de Max Schüller (80) remontent à 1878. Cet auteur, ayant traumatisé chez des lapins l'articulation fémoro-tibiale, injecta dans la trachée ;

aux uns, des émulsions de produits tuberculeux divers (crachats, ganglions, fragments de poumons, fragments de lupus); aux autres, des cultures microbiennes provenant de l'ensemencement de ces produits. Il obtint, au bout de trois ou quatre semaines, dans 23 cas sur 24 (un lapin étant mort d'infection intercurrente), des arthrites tuberculeuses au niveau des articulations traumatisées.

Les témoins traumatisés, mais non inoculés, ne présentèrent jamais d'arthrite. Par contre, quelques-uns (leur nombre n'est pas précisé) de ceux qui avaient été inoculés, mais non traumatisés, présentèrent, en outre, de lésions pulmonaires, des arthrites.

Comme l'ont fait remarquer, quelques années plus tard, Lannelongue et Achard (49), les expériences de Max Schüller ont été faites avec des produits humains plus ou moins purs, ou avec des cultures microbiennes qui n'étaient probablement pas celles du véritable agent de la tuberculose, qu'on ignorait encore à cette époque. Il est vraisemblable que ces inoculations avaient provoqué, non seulement des arthrites tuberculeuses, mais des arthrites septiques. On en trouverait une preuve dans la présence de foyers de microcoques signalés fréquemment par l'auteur, soit au niveau de l'articulation malade, soit dans les viscères des animaux inoculés. Aussi, n'est-il pas facile, concluent Lannelongue et Achard, de démêler exactement le rôle de la tuberculose et des infections septiques dans les lésions décrites.

Von Krause (48), en 1890, refit les expériences de Schüller, mais en injectant une culture pure de bacilles tuberculeux sous la peau ou dans le péritoine. Il réalisa, en même temps, divers traumatismes au niveau des articulations des lapins et cobayes inoculés. Il constata, dans ces conditions, que 34 % des cobayes et 50 % des lapins mouraient avec des lésions articulaires tuberculeuses, mais qui ne semblent avoir été que la manifestation locale d'une tuberculose miliaire généralisée (Cuneo et Jeanbrau).

En 1898, Lannelongue et Achard (49), en inoculant sous la peau de cobayes des produits tuberculeux provenant de lésions pures sans infections secondaires, et en faisant subir, 20 jours plus tard, un violent traumatisme à une articulation, ne constatèrent aucun cas de tumeurs blanches aux points traumatisés. Il en fut de même de 33 lapins inoculés avant, pendant ou après le traumatisme, par voie veineuse, péritonéale ou trachéale.

Par contre, en employant des produits impurs (crachats, pus, fragments de poumons), ces auteurs obtinrent, chez 5 lapins dont la survie avait été assez longue, « des lésions tuberculeuses, sous forme d'arthrite suppurée, d'arthrite fongueuse ou de fongosités osseuses ». Dans les cas positifs, le traumatisme avait été fait en même temps que l'inoculation, et celle-ci avait été faite dans le sang, à doses relativement élevées. D'où leur constatation que « l'impureté du produit doit favoriser la fixation du germe ».

Friedrich (42), en 1899, eut l'idée de se servir, pour ses expériences chez le lapin, de cultures « atténuées » de bacilles tuberculeux. Il constata que non seulement les articulations traumatisées ne présentaient pas de lésions tuberculeuses, mais encore que celles-ci semblaient se développer de préférence au niveau des jointures qui n'avaient pas été préalablement lésées.

Honsell (46), l'année suivante, aboutit à des conclusions analogues. Il obtint 16 arthrites tuberculeuses chez des lapins et sur ces 16 articulations malades, 12 n'avaient subi aucun traumatisme ; 4 avaient été préalablement traumatisées.

Par contre, E. Salvia (78), en 1904, conclut de ses expériences (dont nous n'avons pu nous procurer le protocole exact) que de petits traumatismes répétés ou encore des irritations locales provoquées par l'injection intra-articulaire de certaines substances chimiques, telles que l'amoniaque, avaient un pouvoir localisateur sur l'infection tuberculeuse.

Dans une première série d'expériences, N. Pétroff (65), en 1904 également, tuberculisant 26 cobayes par voie intra-péritonéale, trouva des bacilles tuberculeux dans les épiphyses de 8 d'entre eux. Ces épiphyses n'avaient subi aucun traumatisme. D'ailleurs, « rien n'avait permis de penser à l'infection du squelette durant la vie de ces animaux, et après leur mort, les os, à l'œil nu, paraissaient sains ».

Dans une deuxième série d'expériences, le même auteur injecta des bacilles tuberculeux dans des articulations saines et dans des jointures préalablement luxées ou tordues. Des examens pratiqués à des intervalles variables après la tuberculisation lui permirent de constater qu'au niveau des articulations non traumatisées, le processus tuberculeux restait localisé aux ligaments et à la capsule articulaire. Par contre, dans les jointures luxées ou tordues, « les lésions devenaient envahissantes, détruisant le cartilage et le tissu osseux ».

Enfin, dans une dernière série d'expériences, toujours chez le lapin, Pétroff traumatisa à des degrés divers un certain nombre d'articulations, puis, secondairement, il tuberculisa les animaux par voie sanguine. Ceux-ci furent sacrifiés trois mois et demi après l'inoculation. On put alors constater que 11 sur 18 des genoux qui avaient été fortement tordus quelques heures avant l'injection de bacilles, étaient atteints de tuberculose. Il en était de même de deux autres articulations qui avaient subi de légères entorses; 18 jointures légèrement contusionnées étaient indemnes de lésions tuberculeuses. Par contre, deux articulations non traumatisées étaient atteintes de tuberculose.

Jeanbrau (47), en rapportant ces expériences au Congrès de Chirurgie de 1907, conclut que : 1° des bacilles tuberculeux peuvent exister sans provoquer de lésions microscopiques dans les épiphyses des lapins n'ayant subi aucun traumatisme articulaire, mais tuberculisés par voie veineuse 3 mois et demi auparavant; 2° sous l'influence de

traumatismes violents pratiqués quelques heures avant l'inoculation intra-veineuse de bacilles de Koch, on a pu obtenir des tuberculoses articulaires.

Mais il ne faut pas oublier cependant que Pétroff a pu retrouver des lésions tuberculeuses au niveau de deux articulations qui n'avaient pas été traumatisées.

Nous rapporterons également ici, bien que le facteur traumatique ne soit pas intervenu dans cette série d'expériences, les recherches de Pétroff sur les infections associées. Des animaux ayant reçu une émulsion de bacilles de Koch humains dans les articulations du genou furent soumis, dans l'un des genoux tuberculisés, à une infection secondaire par différents microbes : streptocoques, staphylocoques, pyocyanique, bacterium coli, tétragène. L'examen histologique révéla la présence de « foyers de granulations et de destruction » bien plus considérables dans les articulations infectées secondairement que dans celles qui étaient restées purement tuberculeuses. « L'examen bactériologique du pus des articulations à infection secondaire, démontra dans tous les cas, la présence du microbe respectif en culture pure » (65).

Rodet et Jeanbrau (70) essayèrent de vérifier les résultats de N. Pétroff en utilisant de jeunes lapins aux épiphyses non encore soudées; ils les tuberculisèrent en leur faisant ingérer par sonde gastrique une émulsion de bacilles tuberculeux atténués, provenant de cultures maintenues au laboratoire depuis plusieurs mois et « peu aptes à déterminer des tuberculoses généralisées ». Ils firent subir en même temps une violente entorse d'un genou à ces animaux, mais ceux-ci moururent précocement de coccidiose (dix jours à un mois). Aucune localisation tuberculeuse ne fut constatée sur les jointures traumatisées. Les auteurs reprirent ces expériences sur dix lapins adultes qui furent traités de même façon; six moururent en 1 à 2 mois, les autres furent sacrifiés au bout de 6 mois. Aucun ne présenta de lésion tuberculeuse appréciable.

En 1911, Ribera y Sans (66), inoculant 18 lapins et 12 cobayes par diverses voies à l'aide de cultures pures, puis traumatisant certaines articulations, ne constata aucune arthrite. Cependant, dans deux cas des prélèvements de moelle osseuse pratiqués aussi bien sur les pattes traumatisées que sur les autres, tuberculisèrent le cobaye.

Dans une autre série d'expériences, étudiant l'effet des infections associées, il constata que l'injection sous la peau et dans le péritoine d'une culture pure de bacilles tuberculeux associée à une culture de staphylocoques dorés restait sans effet sur les articulations traumatisées.

D'autres animaux furent tuberculisés par voie intra-veineuse, puis inoculés au niveau d'une articulation avec une émulsion de staphylocoques, à l'aide d'une pipette dont la pointe fut abandonnée dans la jointure. Il en résulta des arthrites à partir desquelles il fit des prélèvements qui, inoculés au cobaye, déterminèrent des lésions viscérales, où voisinaient staphylocoques et bacilles de Koch.

Trois lapins qui avaient reçu, dans l'articulation, une culture pure de bacilles tuberculeux avec pipette brisée, ne firent pas d'arthrite. Trois lapins inoculés de la même façon avec un mélange de bacilles de Koch et de staphylocoques présentèrent des lésions mixtes au niveau des articulations. Enfin, Ribera y Sans put constater que l'injection intra-veineuse de bacilles tuberculeux et de staphylocoque ne produisait aucun trouble au niveau des articulations traumatisées.

Philibert et Cordey (64), en 1925, au cours d'essais de surinfection chez le lapin, purent observer chez un animal tuberculisé par voie trachéale, plusieurs mois auparavant, puis surinfecté avec 1/100 mgr. de bacilles tuberculeux par voie intraveineuse et traumatisé au même moment, le développement d'une tumeur blanche au niveau de l'articulation lésée. Par contre, un autre lapin, traité de la même façon, ne présenta qu'une tuberculose pulmonaire sans lé-

sions articulaires. Une tumeur blanche fut observée chez un troisième animal après inoculation intra-articulaire de bacilles de la même souche, sans traumatisme associé. Deux lapins tuberculisés par voie trachéale et surinfectés par voie intra-articulaire, puis trachéale, présentèrent des tumeurs blanches, sans que l'on eût fait intervenir de traumatisme préalable sur les articulations lésées.

De nouvelles recherches furent entreprises en 1936 par Ch. Bosvieux (20). Douze cobayes inoculés avec 1/100 mg. de la souche bovine Vallée par voie intraveineuse, subirent aussitôt divers traumatismes importants (fracture du fémur). Aucune lésion tuberculeuse ne put être constatée. Une seule fois, au niveau d'un foyer de fracture, indemne macroscopiquement, l'examen histologique révéla la présence de bacilles.

Dix chiens, les uns neufs, les autres allergiques, furent inoculés par voie intra-artérielle ou intraveineuse avec des bacilles humains (souche Vog et souche Roux). Ils subirent en outre de violents traumatismes au marteau sur diverses articulations. Aucun ne présenta de lésions tuberculeuses. Chez l'un de ces animaux cependant, des fragments de la synoviale (macroscopiquement indemne) et de la moelle osseuse tuberculisèrent le cobaye.

Enfin, chez 15 lapins inoculés avec la souche bovine Vallée et violemment traumatisés aucune lésion ostéo-articulaire ne put être décelée.

II. EXPÉRIMENTATIONS N'AYANT PAS FAIT INTERVENIR DE FACTEURS EXTERNES.

Nous ne ferons que citer Hueter (46 b) qui, dès 1875, aurait réussi à déterminer des ostéo-arthrites tuberculeuses ; et W. Mueller (59) qui, en injectant du pus tuberculeux dans l'artère nourricière des os, en particulier du fémur, chez la chèvre, provoqua l'éclosion de foyers tuber-

culeux sous la forme d'infarctus cunéiformes dans la moelle des os (1886).

Quelques années plus tard, au laboratoire de Metchnikoff, Pawlowsky (63) étudia chez le cobaye l'évolution des lésions tuberculeuses consécutives à l'injection dans l'articulation du genou d'une culture pure de bacilles et fit les constatations suivantes : vers le 4^e jour apparaît une hyperhémie du cartilage; vers le 6^e jour l'articulation est gonflée, la membrane synoviale prend un aspect chagriné, il y a parfois un peu de liquide louche dans la cavité de la jointure; puis, vers le 12^e jour, les tissus péri-articulaires deviennent œdémateux, les ganglions inguinaux se tuméfient. Après trois semaines, l'articulation est parfois pleine de pus et de granulations molles, mais il y a assez rarement une suppuration caséeuse dans les tissus péri-articulaires.

Des arthrites fongueuses furent observées par Bouchard (21) chez un lapin atteint de tuberculose généralisée. Cet animal avait reçu sous la peau un fragment de poumon humain tuberculeux; il succomba au bout de trois mois, « tous ses viscères étaient farcis de tubercules; deux articulations (celles de l'épaule) étaient atteintes d'arthrite fongueuse ».

Nous rapportons avec plus de détails les expériences de J. Courmont et L. Dor (32) dont les résultats sont assez voisins de ceux que nous avons nous-mêmes obtenus. Ces auteurs utilisèrent une souche de bacilles tuberculeux d'origine incertaine, entretenue au laboratoire depuis plusieurs années sur gélose glycinée. Cette souche s'était progressivement atténuée au point de ne pouvoir engendrer de lésions tuberculeuses même à dose énorme, par voie sous-cutanée, chez le lapin ou le cobaye. Introduite à doses considérables dans le péritoine de ces animaux, elle restait cependant capable de produire des lésions tuberculeuses typiques. Cinq lapins jeunes ou adolescents, reçurent par voie intraveineuse quelques gouttes d'une culture (en

bouillon glycérimé) de ces bacilles. Pendant cinq mois ces animaux parurent complètement indemnes de toute infection. Quelques-uns même doublèrent de poids. Vers le 6^e mois, sans l'intervention d'aucun traumatisme, tous commencèrent à maigrir et alors présentèrent chacun, au niveau d'une ou de plusieurs articulations, des tuméfactions considérables faisant saillie sous la peau. On constata à l'autopsie qu'il s'agissait de tumeurs blanches typiques, histologiquement vérifiées. Par contre, on ne put déceler chez aucun de ces animaux, la moindre trace de tuberculose viscérale. D'où la conclusion de Courmont et Dor que « les synoviales articulaires, au moins chez les sujets jeunes, se prêtent mieux que les organes viscéraux à l'implantation du virus tuberculeux atténué ».

Mais les bacilles isolés des ostéo-arthrites précédemment obtenues témoignèrent d'un pouvoir pathogène très différent de celui de la souche initiale. Inoculés dans les veines de lapins, ils tuèrent ces animaux en quelques jours avec piqueté hémorragique des viscères, sans atteintes synoviales. En injections sous-cutanées, ils ne provoquèrent par contre aucune lésion. De même les cobayes inoculés avec, soit le caséum articulaire, soit les cultures obtenues à partir de ce caséum, furent rapidement tuberculisés. D'après Cadiot, Gilbert et Roger, Chauveau aurait établi ultérieurement que les bacilles employés par Courmont et Dor étaient d'origine aviaire (23).

A peu près au même moment, J. Grancher, H. Martin et Ledoux-Lebard (43 b), inoculant des lapins par voie intraveineuse avec des doses variables d'une souche de bacilles tuberculeux provenant du laboratoire de M. Roux, constatèrent que si à doses massives on obtenait des tuberculoses du type Yersin, au contraire, à partir de 0 mmg. 01 et au-dessous, on observait surtout des lésions pulmonaires associées parfois, si la survie avait été assez longue, à « des tuberculoses locales telles que les tumeurs blanches ». C'est ainsi qu'un lapin, ayant reçu dans les veines 0 mmgr. 001

de bacilles présenta une tumeur blanche au bout de 182 jours; le foie et la rate étaient tout à fait normaux ; on ne remarquait que quelques tubercules caséux au niveau des poumons. Les auteurs ajoutent : « qu'il est curieux de voir à la suite d'une infection et après guérison spontanée des lésions du foie et de la rate, survenir à longue échéance, par la dissémination des bacilles et leur pullulation sur un point périphérique du corps de l'animal, une arthropathie suppurée et tuberculeuse ».

Cette question des localisations osseuses du bacille aviaire fut reprise par Cadiot, Gilbert et Roger (23). Les auteurs préparèrent avec le foie d'une poule tuberculeuse une émulsion qu'ils inoculèrent dans le péritoine de deux lapins et de deux cobayes. Ces deux derniers ne présentèrent pas de lésions tuberculeuses; un des lapins mourut de tuberculose généralisée; l'autre présenta au niveau de deux articulations des arthrites fongueuses d'un volume très considérable. « Les fongosités qui faisaient saillie sous la peau finirent par perforer les téguments, elles se firent jour au dehors sous forme de bourgeons rougeâtres et mollasses ».

J. Courmont et Dor (33) se sont intéressés également à la tuberculose osseuse expérimentale des gallinacés. Deux poules « inoculées à la cuisse » avec une culture liquide de bacilles tuberculeux aviaires présentèrent des lésions osseuses occupant dans les deux cas toute la hauteur des deux fémurs et l'extrémité supérieure des deux tibias. « Les lésions consistaient en une éruption tuberculeuse de la moelle centrale, ne se généralisant pas au tissu osseux, sauf dans un des fémurs. Restant habituellement cantonnées dans la moelle du canal central, elles peuvent passer facilement inaperçues. »

Ces recherches ont été confirmées par celles de Chrétien, Germain et Raymond (28) qui ont constaté qu'une localisation constante de la tuberculose des volailles est celle de l'appareil squelettique, localisation articulaire parfois, médullaire presque toujours.

A. Saenz et Costil, en étudiant comparativement le pouvoir pathogène des variétés R et S des bacilles tuberculeux aviaires ont observé chez un lapin ayant reçu par voie intraveineuse 1/10 mg. de la variété R de la souche aviaire O.N., des lésions d'otéo-arthrite des articulations postérieures. Un autre lapin inoculé avec 1 mg. de la même souche et sacrifié au huitième mois, a été trouvé indemne de toutes lésions. Par contre, deux lapins, inoculés par voie intraveineuse avec 1/10 et 1 mg. de la variété S de la même souche, sont morts quelques jours plus tard avec des lésions de tuberculose aiguë type Yersin (76).

Saenz a constaté que lorsque les deux variétés R et S sont issues de vieilles souches, la variété R est beaucoup moins virulente que la variété S. Par contre, lorsque ces deux variétés proviennent d'une souche isolée depuis peu, elles accusent un degré de virulence sensiblement égal pour la poule et le lapin.

En tuberculisant des lapins avec la variété S d'une souche isolée depuis peu, elles accusent un degré de virulence sensiblement égal pour la poule et le lapin.

En tuberculisant des lapins avec la variété S d'une souche aviaire isolée de poules tuberculeuses provenant des Halles Centrales de Paris, A. Saenz (72 b) a pu constater avec des doses de 1/100.000 à 1/1.000.000 de mg. « la présence constante au niveau du squelette de lésions siégeant électivement dans le tissu spongieux des os courts et sur les épiphyses des os longs ». « Le plus souvent on observe des polyarthrites prenant particulièrement les articulations des membres postérieurs ». Un lapin n'a pas présenté moins de 9 ostéo-arthrites simultanées. Les articulations phalangiennes des extrémités des pattes étaient envahies. Le point de départ des lésions semblait être non pas médullaire, mais péri-articulaire. « La synovie, dit l'auteur, est remplacée par un pus gluant, épais, contenant en suspension des grumeaux fibrineux où les bacilles tuberculeux

sont très abondants. Les extrémités osseuses correspondantes sont simplement congestionnées et ce n'est que dans la phase terminale qu'on constate des ulcérations et des lésions de nécrose caséuse des épiphyses ».

Les bacilles bovins ont eu également leur part dans l'étude des tuberculoses osseuses et ostéo-articulaires expérimentales. A.S. Griffith et F. Griffith (44) obtinrent des lésions articulaires chez le lapin par inoculation sous-cutanée de doses importantes de bacilles bovins.

J. Fraser (41) en inoculant dans des articulations de pattes de lapins des émulsions de bacilles tuberculeux a constaté que : « s'il s'agit de bacilles humains, la synoviale s'épaissit et à part un peu de sécrétion liquide dans la séreuse, l'animal ne présente aucun trouble ; 3 ou 4 mois plus tard on constate que la synoviale est le siège d'une tuberculose chronique; il est rare qu'il se produise une dissémination de l'infection dans l'organisme ». Si l'on a injecté du bacille bovin « l'animal accuse 10 jours après une vive douleur, puis il commence à maigrir. Trois ou quatre semaines plus tard, la cavité articulaire se remplit de pus caséux; il se produit des érosions du cartilage et des foyers tuberculeux se constituent dans les os et dans les viscères ».

J. Bablet et F. Bloch (6) ont pu constater de gros abcès froids péri-articulaires aux 4 membres en plus de lésions viscérales tuberculeuses, mais sans lésion osseuse cependant, chez un lapin ayant reçu par voie intraveineuse 1 mg. d'une souche à caractères intermédiaires entre humain et bovin.

C'est surtout depuis les travaux récents de A. Boquet et R. Laporte (15) que l'on connaît le rôle des bacilles bovins en matière de tuberculose expérimentale des os et des articulations chez le lapin. Les auteurs inoculent dans la peau épilée du flanc 0,1 cc. d'une suspension en eau physiologique contenant 1/100.000 à 1/10.000.000 de mgr. de

bacilles bovins extrêmement virulents. On observe plus ou moins rapidement selon la quantité de germe inoculé, l'apparition d'un petit nodule qui grossit et s'ulcère, tandis que les adénopathies régionales deviennent très volumineuses. Les localisations sur l'appareil squelettique ne se manifestent guère avant le troisième mois. Ce sont fréquemment des localisations vertébrales rappelant le mal de Pott, et intéressant soit les corps vertébraux, soit les apophyses. Il y a habituellement plusieurs foyers chez le même animal. Des tubercules isolés peuvent exister au niveau de différents os, en particulier sur les côtes, rarement au niveau du crâne. Les épiphyses des os longs sont souvent atteintes; on y trouve sur la coupe un ou plusieurs foyers caséux d'autant plus irréguliers qu'ils sont plus âgés. Ces nodules dont le point de départ est nettement médullaire, sont l'origine d'abcès qui peuvent soulever le périoste et s'étendre aux articulations voisines qui présentent alors tous les caractères de tumeurs blanches typiques.

En dehors de ces lésions, on trouve des nodules isolés ou confluents sur les poumons et sur les reins et au niveau de divers organes. Cependant le foie et la rate, qui sont au contraire criblés de granulations dans les tuberculoses à marche rapide, restent dans ces cas macroscopiquement indemnes.

Ces expériences ont été réalisées à l'aide de bacilles entretenus en culture lisse sur milieux à l'œuf. Une culture rugueuse, dissociée depuis peu de temps a permis d'obtenir des lésions analogues. Les bacilles provenant de cultures lisses, inoculés par voie intraveineuse, mais à dose plus importante (1/10.000.000 de milligramme), ont provoqué des lésions comparables, mais plus accentuées au niveau des viscères que sur le squelette.

« La tuberculose des os et des articulations apparaît ainsi comme la conséquence directe, accidentelle et plus

ou moins tardive, d'une primo-infection paucibacillaire » (A. Boquet et R. Laporte).

Nous terminerons cet exposé, au cours duquel nous n'avons suivi que d'assez loin l'ordre chronologique, en citant les travaux de J. Oliver (62), de C. Doan et A. Sabin (37), de Mandelstamm (56) sur l'histogenèse des tubercules médullaires et osseuses; et ceux de Hayashi et Takeda chez le cobaye, splénectomisé ou anémié par la phénylhydrazine (45).

CHAPITRE II

CARACTÈRES DE LA SOUCHE FERRÉ UTILISÉE AU COURS DE NOS INOCULATIONS

Nous ferons au cours de ce chapitre de larges emprunts à la thèse de J. Richard qui contient une étude très détaillée de la souche Ferré dite « humide ». Précisons dès maintenant que cette souche, dont nous ignorons l'origine, a été isolée il y a longtemps par le Professeur Ferré et que depuis, elle a été entretenue au laboratoire par repiquage sur pomme de terre glycinée.

I. CARACTÈRES MICROSCOPIQUES.

Sur un frottis coloré par la méthode de Gram ces bacilles se présentent sous la forme d'éléments allongés assez grêles, avec granulations gramophiles reposant sur un fond coloré en rouge par le Ziehl dilué; ce dernier colore également une substance amorphe plus ou moins abondante. Après coloration par la méthode de Ziehl on constate que ces germes sont fortement acido et alcool-résistants. La technique de Fontès met nettement en évidence les corpuscules gramophiles, la substance bacillaire fuscinophile et la substance amorphe cyanophile.

Sur les frottis provenant de cultures âgées de quelques mois, on observe souvent des formes filamenteuses non acido-résistantes. Dans les cultures très anciennes les filaments disparaissent et les formes granulaires prédominent.

Dans les cultures sur milieux pauvres tels que gélose ordinaire il y a prédominance des formes courtes.

II. CARACTÈRES CULTURAUX.

Cette souche peut pousser entre 30° et 50°. A la température de 37° sur milieux glycinés elle se développe en cinq jours; la culture sur milieu à l'œuf et sur pomme de terre glycinée est d'aspect verruqueux, rugueux, mais cependant luisant, humide, très différent de celui des variétés R des bacilles bovins ou humains. Sur milieux liquides on obtient un beau voile plissé, gaufré, remontant le long des parois du ballon. Le liquide reste clair. Le Ph passe en un mois et demi de 7,4 à 6,7 en milieu de Sauton, et de 7,4 à 7,2 en bouillon glyciné.

Sur gélose ordinaire on obtient des cultures assez grêles, sèches, un peu jaunâtres, apparaissant vers le septième jour. Le développement est à la fois plus rapide et plus considérable si l'on additionne la gélose de quelques gouttes d'huile de foie de morue; les cultures obtenues sont aisément repiquables.

On ne constate aucun développement en gélatine à la température du laboratoire. Les cultures sur milieux glycinés ou à l'œuf présentent parfois au bout de quelques semaines, une pigmentation ocre ou rosée.

La vitalité de cette souche est considérable; des cultures âgées de plus de dix ans ont pu être repiquées avec succès. Signalons enfin que les cultures sur milieux solides sont difficilement émulsionnables. Ces bacilles tolèrent un traitement par l'acide sulfurique à 10 p. 100.

III. POUVOIR ANTIGÈNE ET POUVOIR ALLERGÈNE.

L'antigène méthylique, extrait de cette souche, se fixe sur les sensibilisatrices des sérums anti-tuberculeux humains, bovins et aviaires.

La tuberculine préparée avec cette même souche ne tue pas les cobayes tuberculisés avec des bacilles humains virulents, même si elle est administrée à la dose de 1 cc. dans les veines. Inoculée, diluée au 1/10, dans le derme de ces animaux, elle n'entraîne qu'un peu de rougeur et d'œdème. Par contre elle donne des escarres chez les cobayes infectés par les bacilles Ferré. Les cobayes inoculés avec ces bacilles présentent également une intradermo-réaction fortement positive à la tuberculine brute de l'Institut Pasteur.

IV. POUVOIR PATHOGÈNE EXPÉRIMENTAL.

Précisons que les bacilles utilisés au cours des inoculations dont il sera question au cours de ce travail, provenaient de cultures, âgées environ de trois semaines, sur pommes de terre glycinées. Les émulsions ont été préparées avec les bacilles pesés secs, après essorage entre deux feuilles de papier buvard stérilisé, puis agités longuement par un appareil mû électriquement dans de l'eau physiologique avec des perles de verre.

1. *Pouvoir pathogène pour le cobaye.*

Par voie sous-cutanée l'inoculation de 5 mgr. de bacilles ne détermine localement chez le cobaye, qu'un peu de caséum; à la dose de 10 mgr., on observe parfois quelques tubercules sur le foie et la rate.

Par voie intra-péritonéale à la dose de 10 mgr., on a pu observer de petits abcès caséux épiploïques et constater au bout de six mois quelques lésions de caséification pulmonaire allant jusqu'à la production en un point, d'une petite caverne. Il n'a pas été possible d'exalter la virulence de la souche chez le cobaye, ni par des passages successifs de caséum à caséum, ni par des injections répétées d'extraits acétoniques.

2. Pouvoir pathogène pour la poule.

Des doses de 1 à 5 mgr. injectées par voie intraveineuse sont sans aucune action. A la dose énorme de 1 centigr. par la même voie, on tue l'animal en un mois. Il présente seulement à l'autopsie de la congestion de tous les organes.

3. Pouvoir pathogène pour le lapin.

1° *Voie intraveineuse.* — Une dose de 1 mgr. provoque la mort de jeunes lapins en dix à quinze jours avec congestion intense des viscères; la rate et le foie sont un peu augmentés de volume. L'examen des frottis révèle la présence de bacilles dans presque tous les organes. On fait les mêmes constatations chez le lapin adulte après une injection de 5 mgr. à 1 centigramme.

2° *Voie intra-péritonéale.* — L'injection de 5 mgr. de bacilles dans le péritoine ne détermine absolument aucune lésion chez le lapin.

3° *Voie sous-occipitale.* — Nous avons pratiqué ces inoculations suivant la technique de Martin (57), en utilisant des aiguilles assez fines et en prenant la précaution de laisser écouler quelques gouttes de liquide céphalo-rachidien, avant de pousser l'injection dont le volume n'excédait pas 0 cc. 5. Un lapin ayant reçu 5 mgr. commença au bout de 24 heures à manifester quelques signes de paralysie du train postérieur. Il mourut le 9^e jour après avoir présenté un tableau complet de paraplégie. Les méninges avaient un aspect un peu congestif. L'examen des frottis révéla la présence de nombreux bacilles tuberculeux ainsi qu'à la face antérieure du bulbe où l'on pouvait observer quelques fins tubercules miliaires. Par contre, l'examen des viscères et du squelette resta négatif.

Chez trois lapins, inoculés respectivement avec 1 mgr., 0,1 et 0,01 mgr., les signes de paraplégie ne furent consta-

tés que du 14^e au 18^e jour. La mort survint au bout de 20 jours pour deux et de 30 jours pour le troisième, dans un état de cachexie avancée. On put constater à l'autopsie outre les lésions identiques à celles du lapin précédent, la présence chez l'un d'eux de petites granulations au niveau de certaines articulations costo-vertébrales. Les trois animaux présentaient des granulations analogues à la partie moyenne de plusieurs côtes, mais il ne fut pas possible d'y mettre en évidence des bacilles acido-résistants.

Un autre lapin inoculé avec 0,001 mgr. est encore en vie au bout de 35 jours. Il est tout à fait normal.

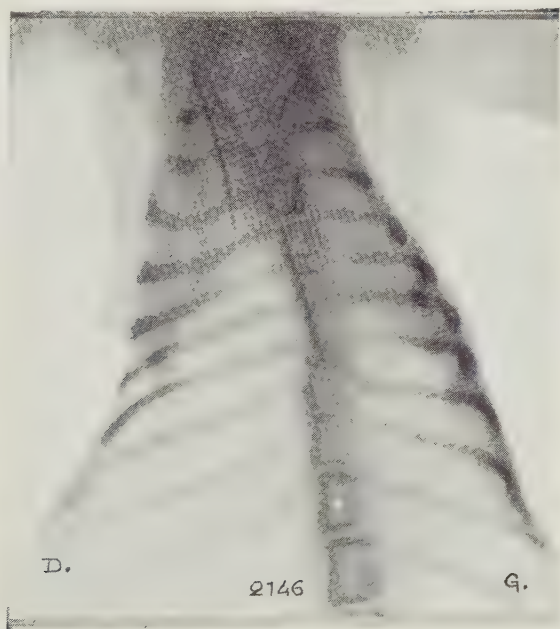


FIG. 1. — Lésion vertébrale chez un lapin inoculé avec des bacilles de la souche Ferré par voie intra-dermique.

4^e Voie intra-dermique. — Six lapins inoculés à la dose de 1 mgr., dans la peau épilée du flanc, sont morts à des intervalles allant de quelques semaines à un an. Trois d'entre eux avaient accusé des signes de paraplégie, mais

on ne put déceler à l'autopsie de lésions tuberculeuses, ni au niveau des méninges, ni au niveau des vertèbres; ces dernières étaient cependant intéressées ainsi que le montra la radiographie (fig. 1). Chez un autre de ces lapins une radiographie permit de découvrir un tassement très net au niveau d'une vertèbre dorsale. Cette lésion ne s'accompagnait pas cependant de troubles moteurs décelables, l'examen des frottis ne révéla pas l'existence de germes. Chez aucun de ces six lapins on ne vit de lésions viscérales.

5° *Voie sous-cutanée.* — Les bacilles injectés à des doses inférieures à 1 centigr. ne déterminent absolument aucune lésion. Chez les lapins ayant reçu 5 centigr. on constate au point d'inoculation, l'apparition d'un caséum souvent très volumineux dont l'importance contraste avec l'aspect entièrement normal des viscères. Il n'y a jamais de retentissement ganglionnaire. L'état général de ces animaux est très longtemps bien conservé; plusieurs lapins sacrifiés au bout d'un an ne présentaient rien d'autre qu'un abcès caséux au point d'inoculation. Cependant, sur un lot de 16 lapins d'âge et de poids comparables, inoculés dans les mêmes conditions, nous avons pu constater chez deux d'entre eux, des lésions très différentes de celles que l'on avait coutume d'observer. L'un de ces animaux mourut au bout de 4 mois avec une paralysie des quatre membres. On découvrit à l'autopsie plusieurs masses caséuses, oblongues, qui avaient fusé sous les muscles pré-vertébraux de la colonne cervicale. Une radiographie ne permit pas de déceler de lésions apparentes des vertèbres; mais par la dissection il nous sembla que ces masses provenaient des interliques intervertébraux.

Chez l'autre lapin, mort au bout de 5 mois, on put constater au niveau des membres, des arthrites multiples, n'intéressant pas moins de huit jointures, dont les synoviales, boursoufflées par un caséum blanchâtre se dessinaient comme si elles avaient été injectées. Les localisations sem-

blaient prédominer au niveau des petites articulations de l'extrémité des pattes, mais cependant les deux épaules, les deux genoux et une hanche n'étaient pas épargnés. Par ailleurs, on ne découvrit qu'un gros caséum au point d'inoculation. Les viscères étaient absolument normaux. Le caséum articulaire était très riche en bacilles acido-résistants dont les caractères se révélèrent identiques à ceux de la souche de Ferré. L'examen radiographique et la dissection ont permis de constater que certaines des arthrites étaient purement synoviales, d'autres par contre s'accompagnaient de lésions osseuses manifestes. Un lapin inoculé avec le caséum lui-même (par voie sous-cutanée) ne présentait au bout d'un an absolument rien d'anormal.

V. POUVOIR PRÉMUNISANT.

L'inoculation préalable de bacilles Ferré ne confère au cobaye aucun degré de résistance appréciable vis à vis d'une infection d'épreuve par des bacilles tuberculeux humains virulents.

CHAPITRE III

DISCUSSION RELATIVE A LA NATURE DES BACILLES FERRÉ UTILISÉS AU COURS DE NOS EXPÉRIENCES

En présence d'une souche de bacilles acido-résistants possédant des caractères tels que ceux que nous avons rappelés au chapitre II, on peut se demander à quel groupe appartiennent ces bacilles. S'agit-il de bacilles para-tuberculeux, ou bien de bacilles tuberculeux vrais ? Et dans ce dernier cas avons-nous affaire à des bacilles humains, bovins ou aviaires ?

C'est ce que nous nous proposons de discuter rapidement après avoir rappelé de manière succincte, les caractères essentiels des bacilles para-tuberculeux et tuberculeux, en nous inspirant, au cours de cet exposé, de l'ouvrage classique de A. Calmette (24), des conférences de A. Boquet sur les bacilles tuberculeux (11), et des travaux récents de R. Laporte (50) et de A. Gaënz et L. Costil (76).

I. CARACTÈRES DES BACILLES PARA-TUBERCULEUX.

Saprophytes pour la plupart, les bacilles para-tuberculeux sont assez polymorphes d'aspect; ils se colorent facilement par la méthode de Gram et par celle de Ziehl. Leur acido-résistance, d'ailleurs variable selon les souches considérées est généralement plus faible que celle des bacilles tuberculeux vrais.

Les bacilles para-tuberculeux cultivent très facilement sur les milieux usuels; la glycérine, cependant, favorise leur développement. Ils poussent même à la température du laboratoire. Certains tolèrent très bien des températures de 52°.

De nombreuses espèces sont fortement chromogènes (souche Grassberger, bacilles de la Fléole); d'autres cependant, présentent en culture un aspect absolument identique à celui des bacilles tuberculeux vrais.

Les bacilles para-tuberculeux ne liquéfient pas la gélatine, ne coagulent pas le lait. Le Ph. de leur culture est assez variable, il tend généralement vers l'acidification.

Saënz, Sadettin et Costil ont constaté que l'acide sulfurique avait une influence nettement défavorable sur le développement de ces bacilles; par contre, l'acide acétique, qui se montre très toxique pour les bacilles tuberculeux vrais, permet le développement des bacilles para-tuberculeux à la concentration de 10 % (77 b).

Inoculés à fortes doses chez les animaux à sang chaud, les bacilles para-tuberculeux sont capables de donner des lésions spéciales « formant des pseudo-tubercules avec ou sans cellules géantes, mais qui guérissent rapidement par résorption ou digestion intra-cellulaire et ne sont jamais réinoculables en série à d'autres animaux de même espèce » (Calmette).

Le bacille de La Fléole, inoculé par voie sous-occipitale à la dose de 1 mgr., tue le lapin en 14 jours. Cependant, le pouvoir pathogène des bacilles para-tuberculeux n'étant surtout marqué que pour des doses massives, l'inoculation subdurale constitue un bon moyen de diagnostic différentiel avec les autres bacilles acido-résistants (Boquet et Broca) (14).

Ni les passages successifs, ni les injections d'extraits acétoniques n'accroissent leur virulence (Nègre et Valtis).

Les bacilles para-tuberculeux sont faiblement agglutinables par les sérums d'animaux préparés avec des bacilles

homologues. Ils ne le sont pas le plus souvent par les sérums des animaux tuberculeux. Toutefois, ils peuvent être utilisés comme antigène dans les réactions de fixation du complément. Mais, leurs extraits méthyliques sont moins actifs que ceux des bacilles humains, bovins ou aviaires (Boquet et Nègre).

On a pu isoler des cultures de ces bacilles des substances analogues à la tuberculine. Leur injection intradermique ou sous-cutanée à forte dose, déterminerait, chez un sujet tuberculeux, des réactions analogues à celles produites par la tuberculine brute ordinaire (B. et E. Lange).

Les animaux inoculés avec les bacilles para-tuberculeux réagissent aussi bien à la tuberculine vraie qu'aux para-tuberculines correspondantes (Cantacuzène et Irimescu). Il a été possible de reproduire un phénomène de Koch chez les animaux sensibilisés par des injections répétées de bacilles para-tuberculeux.

Signalons enfin que les essais de vaccination contre la tuberculose bovine ou humaine, par injections de cultures de bacilles para-tuberculeux, sont tous restés infructueux.

CONCLUSION.

Les bacilles de la souche Ferré utilisés se rapprochent des bacilles para-tuberculeux par :

- leur aspect morphologique,
- leur grande vitalité,
- leur faible pouvoir pathogène chez le cobaye, et l'impossibilité d'exalter leur virulence par passages,
- leur action sensibilisatrice,

— leur absence de pouvoir prémunisant.

Ils en diffèrent cependant, par :

- leur inaptitude à pousser en gélatine,
- leur absence de développement à la température du laboratoire,

— leur indifférence à un traitement à l'acide sulfurique à 10 %,

— leur virulence par voie sous-occipitale chez le lapin,

— leur aptitude à déterminer chez le même animal à forte dose, par voie veineuse, une tuberculose type Yersin, et parfois, des manifestations ostéo-articulaires après inoculation sous-cutanée,

— leur aptitude à produire chez le cobaye, en injection intra-péritonéale à de très grosses doses, la formation de petites cavernes, remplies de caséum, dans les poumons.

II. CARACTÈRES DES BACILLES TUBERCULEUX DES MAMMIFÈRES.

Nous ne ferons que signaler, dans ce bref exposé, les caractères distinctifs des bacilles tuberculeux humains et bovins et ceux des variantes provenant de leur dissociation.

1° *Bacilles tuberculeux humains.*

Leurs caractères morphologiques sont sensiblement les mêmes que ceux des autres bacilles tuberculeux. En milieu solide non glyciné, on observe des formes courtes; sur les milieux glycinés, les bacilles tendent à s'allonger.

L'addition de glycérine aux milieux de culture favorise nettement leur développement. Ils poussent bien en présence de bile humaine; la bile de bœuf, au contraire, nuit à leur culture.

En bouillon glyciné ou en milieu de Sauton, l'acidité augmente vers le 15^e ou le 18^e jours, puis diminue jusque vers le 32^e jour et reste ensuite stationnaire. Dès le deuxième passage, les cultures de bacilles isolés de produits tuberculeux, forment, en deux ou trois semaines, une couche épaisse, sèche, souvent plissée. Ces colonies ne donnent que des suspensions grossières dans l'eau physiologique.

Le bacille humain est pathogène pour le singe et pour le cobaye. Le chien, le rat et la souris sont moins réceptifs. La poule est totalement réfractaire, mais non le perroquet.

Inoculé à la dose de 0,01 par voie veineuse chez le lapin, le bacille humain ne détermine que des lésions viscérales minimales, susceptibles de régresser.

La même dose inoculée par voie intra-pleurale chez le même animal ne provoque que des lésions pleurales unilatérales et péricardiques; plus rarement, des lésions nodulaires au niveau des poumons. Mais la rate, le foie et les reins sont épargnés.

Par voie sous-occipitale, à la dose de 0.01 mgr., les bacilles humains ne produisent le plus souvent aucun trouble. Si la paralysie s'installe, l'incubation est longue et l'évolution lente (12).

2° *Bacilles tuberculeux bovins.*

L'addition de glycérine nuit au développement du bacille bovin. Par contre, la pomme de terre cuite dans la bile de bœuf est favorable à la culture de ce bacille. Il pousse moins bien, au contraire, en présence de bile humaine.

En bouillon glycérimé ou en milieu de Sauton, le Ph. s'élève progressivement, passant de 7,2 à 7,6. On observe secondairement une légère acidification du milieu.

Les colonies de bacilles bovins obtenues par ensemencement d'un produit tuberculeux sur milieu glycérimé de Loewenstein, sont petites, isolées, punctiformes, à surface lisse et bombée. La vitalité de la souche s'affaiblit au fur et à mesure des repiquages successifs. Les colonies de bacilles bovins s'émulsionnent très bien dans l'eau physiologique.

Les bacilles bovins sont pathogènes pour le singe et le cobaye, à un degré qui semble un peu supérieur à celui des bacilles humains. La poule est totalement réfractaire à l'infection tuberculeuse bovine.

Inoculés à la dose de 0,01 mgr. par voie veineuse, chez le lapin, les bacilles bovins déterminent une tuberculose généralisée, en quatre à huit semaines, avec foyers caséux multiples dans les viscères. Ils sont même pathogènes à des doses très inférieures, pouvant aller jusqu'à 1/1.000.000 mgr.

L'inoculation intra-pleurale, chez le lapin, de 0,01 mgr. de bacilles, détermine en deux mois une tuberculose généralisée à tous les viscères.

La même dose, inoculée par voie sous-occipitale au même animal, détermine régulièrement une paralysie apparaissant vers le troisième septenaire et évoluant rapidement vers la mort.

Nous avons déjà signalé, dans la deuxième partie du Chapitre I, que l'inoculation intra-dermique de très petite dose de bacilles bovins hyper-virulents, permet de reproduire, d'une façon très régulière, les multiples formes de la tuberculose osseuse ou ostéo-articulaire de l'homme (A. Boquet et R. Laporte) (15).

Rappelons enfin qu'il a été jusqu'à présent impossible de différencier le type humain du type bovin au point de vue sérologique.

3° *Dissociation des bacilles des mammifères.*

Tant pour le bacille humain que pour le bacille bovin, mais surtout pour ce dernier, on a pu décrire deux variantes principales R et S, correspondant à deux états végétatifs différents.

La variante eugonique R se développe sur les milieux glycélinés sous forme de colonies sèches et rugueuses qui sont difficiles à émulsionner.

La variante dysgonique S ne donne, sur les milieux glycélinés, que des cultures poussant mal et lentement, sous forme d'un semis de fines colonies, bombées et lisses, faciles à émulsionner.

On a décrit une troisième variante dite Ch. ou chromogène, caractérisée par la présence d'un pigment jaune ocre plus ou moins intense.

L'ensemencement sur milieu à l'œuf d'une lésion tuberculeuse bovine donne, au bout de quelques semaines, de petites colonies dysgoniques. Si on laisse ces cultures à l'étuve, on voit apparaître, au bout de deux ou trois mois, parmi les colonies initiales lisses, quelques éléments sail-lants et rugueux qui s'élargissent progressivement. Ce sont des colonies de type R eugoniques, ainsi que l'on peut s'en rendre compte en les transplantant sur milieu glyciné, où elles prennent un aspect sec, verruqueux caractéristique.

Le caractère eugonique n'est pas stable d'emblée. L'ensemencement des viscères d'un cobaye inoculé avec ces bacilles redonne des colonies S dysgoniques, mais, après un grand nombre de passages sur pomme de terre, ces souches dissociées restent stables *in vivo* (R. Laporte).

La variante S est instable *in vitro*, elle tend à disparaître au cours de repiquages successifs sur pomme de terre glycinée ou milieu de Sauton. Par contre, les milieux à l'œuf permettent la conservation des caractères culturels dysgoniques.

Il n'existe pas de différence entre le pouvoir pathogène des variantes R et S de souches récemment dissociées. Cependant, la virulence de R diminue plus rapidement que celle de S, qui paraît plus étroitement adaptée à la vie parasitaire (R. Laporte).

D'après K. Birkhaug, les colonies S du bacille bovin ressemblent de très près à celles du bacille humain, et également à celles du bacille aviaire. R. Laporte a cependant constaté que les souches bovines S sont complètement dénuées de tout pouvoir pathogène pour la poule, quelle que soit la voie d'inoculation et la dose inoculée (50). W. Schaefer a d'ailleurs observé que les souches dissociées de K. Birkhaug se comportaient, pour la plupart, comme les bacilles acido-résistants, parasites spontanés du cobaye.

CONCLUSION.

Les bacilles de la souche Ferré se rapprochent :

a) des bacilles humains par :

— l'action favorable qu'exerce la glycérine sur le développement de leur culture,

— l'aspect eugonique, quoique humide, de leurs colonies,

— leur faible pouvoir pathogène pour la poule et le lapin, par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

b) des bacilles bovins, par :

— leur virulence en inoculation par voie sous-occipitale chez le lapin,

— leur faible pouvoir pathogène pour la poule.

Les bacilles Ferré se différencient de ces deux types par :

— la grande vitalité de leurs cultures,

— leur très faible pouvoir pathogène à l'égard du cobaye,

— l'action minime de leur tuberculine chez les animaux infectés par des bacilles des mammifères.

III. CARACTÈRES DES BACILLES DU GROUPE AVIAIRE.

Longtemps considéré comme « une sorte de satellite secondaire des bacilles des mammifères, qui tirent leur noblesse de la prééminence zoologique de leurs hôtes » (Boquet), le bacille aviaire a été, pendant ces dernières années, l'objet de nombreux travaux effectués à propos de la dissociation des bacilles tuberculeux ou suscités par la découverte de bacilles acido-résistants chez des cobayes neufs ou inoculés avec des produits non tuberculeux.

Les souches de bacilles tuberculeux aviaires, constituées, au moment de leur isolement, exclusivement par la variété

S, peuvent se dissocier *in vitro* et *in vivo* en trois variétés : R, S et Ch. (Saënz et Costil) (76).

Ces variétés dissociées, surtout la variété R, entretenues sur pomme glycinée, présentent une stabilité remarquable.

Au point de vue de sa morphologie, le bacille aviaire est très proche du bacille humain; peut-être est-il cependant un peu plus court dans sa variante S, et un peu plus homogène, mais il est aussi acido-résistant que lui.

Les cultures des variétés S et Ch. croissent même à la température du laboratoire (25°) dans les milieux ordinaires. La variété S se développe en profondeur dans le bouillon glyciné, en formant à la surface un voile mince et lisse. Le pH du milieu, après un séjour de quatre semaines à l'étuve, augmente légèrement ou reste inchangé.

La variété R ne se développe qu'à l'étuve entre 37 et 42°, et dans les milieux glycinés. En bouillon glyciné, elle ne pousse qu'en aérobiose stricte, et forme à la surface, un voile ridé, sec, parfois un peu jaunâtre. Le pH du milieu, ajusté initialement à 7,2, passe progressivement à 5,6 en quatre semaines.

Les cultures de type S, laissées à la lumière et à la température du laboratoire, se pigmentent fréquemment et se transforment en type Ch.

Les bacilles aviaires, aussi bien R que S, ne sont en rien altérés par un traitement à l'acide sulfurique à 5 %.

Ces bacilles produisent une tuberculine assez active. Ils sensibilisent fortement les animaux infectés par eux à la tuberculine aviaire et aussi à la tuberculine brute ordinaire. Le cobaye supporte bien cependant plusieurs doses de celle-ci, mortelles pour un animal infecté avec des bacilles des mammifères.

La variante S possède la virulence caractéristique de l'espèce aviaire, pour la poule et pour le lapin. Ainsi que nous l'avons déjà signalé, la variante R est moins virulente, surtout si elle provient d'une souche dissociée depuis

longtemps. Elle ne provoque qu'une infection nodulaire à allure chronique.

L'injection intraveineuse de bacilles aviaires à la dose de 0,001 à 0,01 mgr. tue la poule en deux ou trois mois. Avec des doses plus considérables, la mort survient avant que les lésions nodulaires aient eu le temps de se constituer. On ne constate qu'une hypertrophie importante du foie et de la rate.

L'inoculation sous-cutanée des bacilles aviaires chez le cobaye n'entraîne qu'un abcès local qui tend à guérir spontanément. On ne constate jamais de lésions viscérales.

L'inoculation de fortes doses de bacilles aviaires détermine la mort du cobaye en deux ou trois semaines, avec hypertrophie des ganglions et de la rate. Après inoculations de doses moins importantes, les lésions viscérales guérissent spontanément, elles ne prennent jamais de type nodulaire.

Les inoculations intraveineuses chez le lapin provoquent avec de fortes doses, une tuberculose du type Yersin; avec de petites doses, elles n'entraînent que la formation de lésions nodulaires au niveau des poumons.

Nous ne reviendrons pas ici sur la fréquence des manifestations ostéo-articulaires, dues aux bacilles aviaires; nous avons déjà signalé le fait au chapitre I en rapportant les expériences de A. Saënz.

Par inoculation sous-occipitale, « la virulence des » bacilles aviaires est de beaucoup supérieure à celle » des bacilles humains. La méningite qu'ils provoquent » évolue comme la méningite due aux bacilles bovins. Le » plus souvent, elle ne s'accompagne d'aucune lésion tuber- » culeuse microscopique. La bacillémie et la contamina- » tion des viscères sont de règle. » (A. Boquet et R. Broca) (14).

À côté des bacilles aviaires classiques, dont nous venons de rappeler les caractères, des recherches récentes ont montré qu'il est assez fréquent d'isoler des bacilles acido-

résistants, de type S, chez des cobayes neufs qui ont séjourné dans des cages à expérience, ou qui ont été soumis à des injections répétées d'extraits acétoniques, ou bien qui ont été inoculés avec des produits non tuberculeux. (P. Armand Delille, M^{me} Bloch, U. Battaglini, K. Birkhaug, A. et P. Boquet, J. Bretey, M^{me} Gaiginski, R. Laporte, L. Nègre, C. Ninni, A. Saënz, L. Costil et M. Sadet-tin, W. Schaefer, J. Valtis et F. Van Deinse, etc.).

Ces bacilles, dont les caractères morphologiques et culturels sont très voisins de ceux des bacilles aviaires proprement dit, peuvent être classés en deux groupes.

Le premier comprend ceux qui ont les caractères typiques des bacilles aviaires, en particulier la virulence pour la poule et pour le lapin. Le second renferme ceux qui ne témoignent d'aucun pouvoir pathogène vis-à-vis de ces animaux, ou qui ne se montrent virulents à leur égard qu'à doses très élevées (1 à 10 mgr.).

W. Schaefer, qui a fait une étude très complète des propriétés sérologiques de ces bacilles, a pu distinguer dans chacun de ces deux groupes deux types sérologiques (79).

Dans le premier groupe, les types I et II, qui correspondent aux bacilles aviaires proprement dits; dans le deuxième groupe, le type III, qui est constitué par des bacilles très peu virulents et d'aspect assez polymorphe, et le type IV, qui renferme des bacilles complètement avirulents, ne donnant presque jamais de lésions nodulaires.

Les bacilles de ces quatre types sont distincts au point de vue sérologique des bacilles des mammifères. Ils constituent le « groupe aviaire » des bacilles acido-résistants. (Schaefer).

CONCLUSION.

Les bacilles de la souche Ferré se rapprochent des bacilles aviaires par :

— leurs caractères morphologiques et culturels,

— leur tolérance au traitement à l'acide sulfurique à 10 %,

— leur faible pouvoir pathogène pour le cobaye,

— leur aptitude à provoquer, chez le lapin, à forte dose, par voie intraveineuse, une tuberculose du type Yersin et, dans certaines conditions d'inoculation, des manifestations osseuses ou articulaires.

— leur virulence en inoculation par voie sous-occipitale chez le lapin,

— leur pouvoir sensibilisateur.

Ils s'en différencient par :

— leur très faible pouvoir pathogène pour la poule,

— leur absence de pouvoir prémunisant chez le cobaye.

En définitive, nous pensons que ces bacilles, bien qu'ils ne soient pas nettement différenciés au point de vue sérologique, doivent être rattachés, sinon aux bacilles aviaires proprement dits, du moins au groupe des bacilles aviaires.

CHAPITRE IV

EXPÉRIENCES DE SURINFECTION PAR DES BACILLES TUBERCULEUX DE TYPE BOVIN OU DE TYPE HUMAIN CHEZ DES LAPINS ANTÉRIEUREMENT INOCULÉS AVEC LA SOUCHE FERRÉ.

I. SURINFECTION PAR DES BACILLES TUBERCULEUX BOVINS VIRULENTS.

Au cours d'une première série d'expériences dues à J. Richard (67), quatre lapins inoculés par voie sous-cutanée avec des bacilles de la souche Ferré, à la dose de 2 à 5 cgr., furent surinfectés au bout de quatre mois avec 1/10.000 de mgr. de la souche bovine Van Deïnse, par voie sous-cutanée également.

Neuf mois après la surinfection, un lapin mourut avec des lésions tuberculeuses massives dues à la souche Deïnse.

Les trois autres lapins présentèrent, de trois à sept mois après la deuxième inoculation, des arthrites caséuses multiples et volumineuses avec des synoviales épaissies et mamelonées, dont les prolongements s'infiltraient entre les tendons et les muscles. On put constater des lésions plus ou moins importantes d'ordre destructif, au niveau des extrémités osseuses, dans un certain nombre d'articulations. L'ensemencement direct du caséum articulaire sur milieu de Leewenstein donna des colonies de bacilles acido-résistants possédant tous les caractères de ceux de la sou-

che Ferré. Deux des lapins atteints de polyarthrites avaient, en outre, au niveau des poumons, des lésions typiques de tuberculose bovine; les autres viscères étaient normaux.

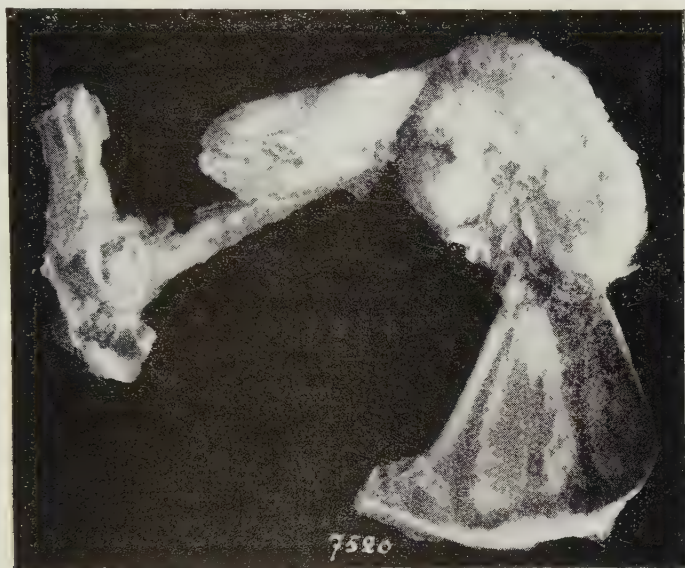


FIG. 2. — Tumeur blanche chez un lapin surinfecté par des bacilles bovins.

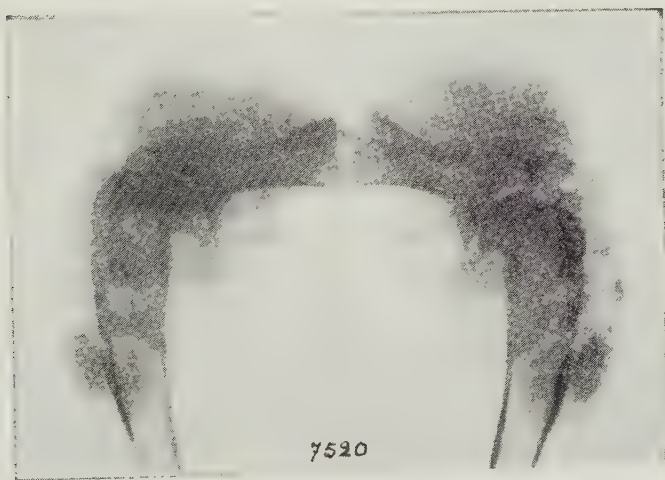


FIG. 3. — Lésions osseuses chez un lapin surinfecté par des bacilles bovins.

Nous avons repris ces expériences sur deux lots de cinq lapins chacun qui, après avoir reçu sous la peau, en avril 1936, 5 cgr. de la souche Ferré, furent surinfectés quatre mois plus tard avec 1/10.000 de mgr. de bacilles bovins, provenant de la souche Van Deinse pour un lot, d'une souche due à l'obligeance de M. R. Laporte pour l'autre lot. Au même moment, cinq lapins témoins furent inoculés avec chacune de ces deux dernières souches à la dose de 1/10.000 de mgr., par voie sous-cutanée.

Les animaux témoins inoculés avec la souche Van Deinse moururent en six ou sept mois, ceux qui furent inoculés avec la souche Laporte en trois ou quatre mois; les uns et les autres présentaient des lésions à prédominance pulmonaire; aucun d'entre eux ne présenta la moindre manifestation osseuse ou articulaire.

Les lapins surinfectés avec la souche Laporte moururent en quatre à sept mois en présentant des lésions du même ordre que les témoins correspondants. L'un d'eux cependant, qui mourut dans les mêmes délais, n'avait pas de lésions viscérales, mais présentait une sorte de dilatation kystique volumineuse, de l'extrémité supérieure de l'humérus droit; cette cavité renfermait une substance rougeâtre analogue à la moëlle de l'os. Nous n'y avons pas trouvé de bacilles acido-résistants (fig. 12, p. 76).

Par contre, sur les cinq lapins surinfectés avec la souche Van Deinse, deux animaux morts quatre et sept mois après la surinfection ont présenté des arthrites fongueuses multiples, contrastant avec l'absence de lésions viscérales. Chez l'un étaient prises une épaule et deux hanches; chez l'autre, une épaule, un coude, un genou, un cou de pied et une articulation chondro-sternale (fig. 4). Ces arthrites, comme celles que nous avons précédemment observées, étaient donc réparties irrégulièrement sur les diverses articulations des membres et du thorax. Elles affectaient au niveau des membres surtout, l'aspect de volumineuses masses caséuses en chou-fleur, boursouflant les synoviales et s'infiltrant entre les muscles adjacents.



FIG. 4. — Tumeur blanche du genou chez un lapin surinfecté par des bacilles bovins.



FIG. 5. — Ostéo-arthrites fongueuses chez un lapin surinfecté par des bacilles bovins.

Dans plusieurs cas, la radiographie et la dissection montrèrent des altérations osseuses importantes (fig. 5). Dans d'autres, au contraire, les lésions semblaient surtout synoviales. Les lésions viscérales étaient réduites à quelques petits modules caséux, épars dans le grand épiploon. Il fut facile dans les deux cas d'isoler directement, du caséum articulaire, des bacilles acido-résistants ayant tous les caractères de ceux de la souche Ferré, y compris le faible pouvoir pathogène à l'égard du cobaye.

Un autre lapin de ce même lot, mort 13 mois après la surinfection avec des altérations importantes du poumon, était atteint depuis plusieurs mois d'un abcès ossifluent de la voûte du crâne, dont le caséum, riche en bacilles, permit d'obtenir des cultures ayant tous les caractères de la souche Ferré.

II. SURINFECTION PAR DES BACILLES TUBERCULEUX HUMAINS VIRULENTS.

Nous avons utilisé pour ces surinfections, deux souches Flor. et Low., isolées d'abcès pottiques et tuant le cobaye en six semaines environ, après inoculation à la dose de 5 mg. sous la peau de la cuisse.

Deux lots de six lapins, préparés par une injection sous-cutanée de 5 cgr. de la souche Ferré, furent surinfectés respectivement avec un 1/10.000 de mgr. des souches Flor et Low. Dans chacun de ces lots, un lapin présenta des lésions poly-articulaires.

Chez l'un, mort 8 mois après la surinfection, les lésions siégeaient sur les petites articulations des deux pattes antérieures et sur l'articulation tibio-tarsienne gauche, et affectaient surtout le type synovial. Les bacilles isolés du caséum articulaire ne déterminèrent, chez le cobaye, aucune lésion sept semaines après l'injection d'une dose de 1 cgr., par voie sous-cutanée.

L'autre lapin, sacrifié au bout de 14 mois, présenta des arthrites au niveau d'un genou, d'un cou de pied et d'une épaule. A l'inverse du cas précédent, les lésions étaient, ici, à prédominance osseuse, et à caractère destructeur,

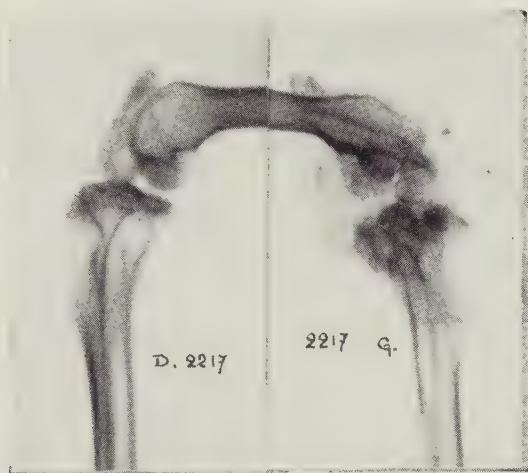


FIG. 6. — Tumeur blanche du genou gauche avec importantes lésions osseuses, chez un lapin surinfecté par des bacilles humains.

particulièrement marqué au niveau du genou (fig. 6). Les cobayes inoculés directement avec le caséum articulaire ne présentèrent aucune lésion tuberculeuse.

III. SURINFECTION PAR DES BACILLES DE LA SOUCHE B. C. G.

1° Quatre lapins ayant reçu quatre mois auparavant 5 cgr. de souche Ferré furent surinfectés par voie sous-cutanée avec 2 cgr. de B. C. G. Un de ces lapins mourut quatre mois après la surinfection, les trois autres furent sacrifiés en parfait état au bout de sept mois. Chez aucun de ces quatre animaux on ne décela d'autres lésions tuberculeuses que des caseums siégeant aux points d'inoculation et de surinfection.

2° Quatre lapins, préparés par injections sous-cutanées de 5 egr. de la souche Ferré, furent surinfectés, au bout de quatre mois, avec 2 mgr. de B. C. G. inoculés dans l'articulation du genou droit. Un de ces animaux mourut trois mois plus tard sans lésion viscérale. L'articulation du genou droit était absolument normale. Mais on découvrit, au niveau des muscles de la patte du même côté, un abcès à point de départ indéterminé dans lequel la recherche des bacilles resta négative.

Les trois autres lapins furent sacrifiés sept mois après la surinfection. Deux étaient entièrement normaux, le troisième présentait un genou droit manifestement augmenté de volume. A la dissection, les culs-de-sac synoviaux apparurent distendus par un liquide jaunâtre, visqueux, translucide, ayant les caractères de la synovie. De plus, l'extrémité inférieure du fémur droit était nettement plus volumineuse que celle du côté opposé. Radiographie et ouverture de l'os ne permirent de déceler cependant aucune lésion tuberculeuse. La recherche des bacilles et la culture, faites avec le liquide synovial, restèrent négatives. Le broyat des tissus articulaires inoculé sous la peau d'un cobaye n'a déterminé, chez cet animal, absolument aucune lésion. Les frottis faits avec ce broyat ne permirent pas non plus de déceler de bacilles acido-résistants.

CHAPITRE V

EXPÉRIENCES TENDANT A RENFORCER LE POUVOIR PATHOGÈNE ARTHROTROPE DE LA SOUCHE FERRÉ, CHEZ LE LAPIN, PAR INJECTION DE BACILLES BOVINS MORTS, DE SÉRUM DE CHEVAL OU DE COLIBA- CILLES TUÉS PAR CHAUFFAGE.

I. INJECTION DE BACILLES BOVINS MORTS.

Nous avons utilisé pour ces inoculations des cultures sur pomme de terre glycéinée de bacilles bovins de la souche R. Laporte. Ces émulsions ont été stérilisées à l'autoclave à 120°.

1° Injection de bacilles morts sous la peau.

Cinq lapins inoculés par voie sous-cutanée avec 5 centigrammes de la souche Ferré reçurent trois mois plus tard 10 centigr. de bacilles bovins morts en injection sous-cutanée. Deux de ces animaux moururent au bout de 7 et 11 mois et les trois autres furent sacrifiés un an après la première inoculation. Ils ne présentèrent tous qu'un caséum sous-cutané plus ou moins volumineux sans lésion viscérale, ni osseuse.

2° Injection de bacilles morts dans l'articulation du genou.

Quatre lapins préparés par injection de 5 centigr. de bacilles de la souche Ferré par voie sous-cutanée reçurent

trois mois après dans l'articulation du genou droit, 2 mgr. de bacilles bovins morts. Vingt-quatre heures après cette inoculation, on put constater au niveau des jointures intéressées de la rougeur des téguments avec infiltration des tissus péri-articulaires et augmentation de la chaleur locale. Ces phénomènes s'atténuèrent progressivement en quelques jours. Un de ces animaux mourut au bout de 4 mois, présentant à l'autopsie des lésions de l'articulation du genou injecté caractérisées par un exsudat sanieux intra-articulaire avec teinte un peu noirâtre des surfaces articulaires. Un autre lapin mort au bout d'un mois présentait une arthrite purulente du genou. En outre, un abcès caséux s'étendait du genou à l'articulation tibio-tarsienne adjacente; cette dernière présentait des signes manifestes d'arthrite. Cependant, recherche de bacilles et cultures faites tant à partir du genou que de l'abcès, restèrent négatives. La radiographie permit de déceler un aspect flou des extrémités osseuses au niveau de l'articulation tibio-tarsienne. Par contre elle ne montra rien d'anormal du côté du genou. Les deux autres lapins morts au bout de 6 et 9 mois, ne présentaient aucune lésion ostéo-articulaire ni viscérale.

II. INJECTION DE SÉRUM DE CHEVAL.

Quatorze lapins, inoculés par voie sous-cutanée avec 5 centigr. de la souche Ferré, reçurent, au bout de 3 mois, du sérum de cheval, par voie sous-cutanée pour un premier lot, par voie intra-articulaire pour un deuxième, enfin par voie sous-cutanée puis intra-articulaire pour un troisième lot.

1^o Injection de sérum de cheval sous la peau.

Cinq lapins préparés dans les conditions habituelles reçurent 3 cc. de sérum de cheval sous la peau. On constata

quelques jours plus tard chez la plupart d'entre eux une augmentation de volume assez notable du caséum sous-cutané siégeant au point d'inoculation des bacilles Ferré. Deux de ces lapins moururent en 5 et 10 mois sans avoir présenté de lésions viscérales ou osseuses. L'autopsie des trois autres animaux, sacrifiés au bout d'un an, fut également négative.

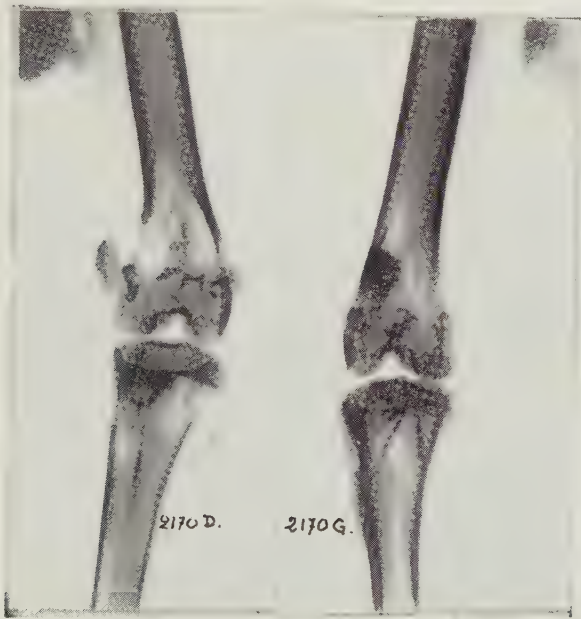


FIG. 7. — Décalcification du genou droit chez un lapin traité par injection de sérum de cheval, sous-cutanée, puis intra-articulaire.

2° Injection de sérum de cheval intra-articulaire.

Chez 5 lapins préparés comme il est indiqué ci-dessus avec la souche Ferré, on injecta dans l'articulation du genou droit 2/10 de cc. de sérum de cheval. Un de ces animaux mourut en 10 mois avec seulement un gros amas caséux sous la peau au point d'inoculation. Chez les 4 autres, sacrifiés au bout d'un an, on ne constata rien d'anor-

mal à l'autopsie en dehors d'un caséum de moyenne importance aux points d'inoculation. Cependant la radiographie révéla chez trois d'entre eux une légère décalcification des genoux droits.

*3° Injection de sérum de cheval sous-cutanée
puis intra-articulaire.*

Quatre lapins inoculés dans les conditions précédentes reçurent trois semaines après une injection sous-cutanée de 3 cc. de sérum, 1/10 de cc. de sérum de cheval dans l'articulation du genou droit. Cette deuxième injection fut suivie d'une infiltration passagère des tissus péri-articulaires. On put noter en même temps un accroissement du caséum sous-cutané dont le volume avait déjà augmenté à la suite de la première injection de sérum. Ces amas caséux tendirent à régresser par la suite. Cependant chez un lapin mort en 10 mois, le caséum sous-cutané pesait 200 grammes. Une radiographie du squelette de ce lapin révéla au niveau de l'extrémité inférieure du fémur droit des lésions d'ostéite raréfiante. Après préparation de l'os on ne put mettre en évidence de bacilles à ce niveau. Chez deux autres lapins de ce même lot, sacrifiés au troisième mois, on put également constater une décalcification légère des épiphyses osseuses au niveau du genou injecté.

III. INJECTION D'UNE SUSPENSION DE COLIBACILLES
TUÉS PAR CHAUFFAGE.

Nous avons utilisé pour ces injections des suspensions denses de colibacilles, préparées en délayant une culture de 24 heures sur gélose, dans 10 cc. d'eau physiologique, et stérilisées par chauffage à 65° pendant une demi-heure, suivant la technique de P. Bordet (19).

1° *Injection sous-cutanée.*

2 cc. de la suspension indiquée furent injectés sous la peau de 4 lapins infectés depuis 4 mois avec 5 centigr. de bacilles Ferré.



FIG. 8. — Arthrites fongueuses multiples chez un lapin traité par injection sous-cutanée d'une suspension de colibacilles tués.

Deux lapins moururent 4 mois plus tard. L'un ne présentait qu'un énorme caséum sous-cutané du poids de 375 gr. L'autre était atteint d'arthrites fongueuses multiples intéressant sept jointures et affectant exactement les mêmes caractères que celles que nous avons déjà eu l'occasion d'observer précédemment (fig. 8). Le caséum articulaire était très riche en bacilles acido-résistants. Par contre, les viscères étaient macroscopiquement sains, et on ne

trouva pas de bacilles à leur niveau. Six de ces arthrites s'accompagnaient de lésions osseuses extrêmement nettes.

Chez un troisième lapin de ce même lot sacrifié au bout de 7 mois on découvrit à l'autopsie que la synoviale du poignet droit était en quelque sorte injectée par une substance à aspect gélatineux dans laquelle il fut possible de mettre en évidence des bacilles acido-résistants. La radiographie ne révéla que des lésions osseuses discrètes.

Enfin, le dernier lapin de ce lot, sacrifié 7 mois après l'injection de colibacilles tués, présenta au niveau de la 12^e côte du côté gauche, une sorte de boursoufflure avec décalcification osseuse. La recherche des bacilles fut négative.

2^e Injection intra-articulaire.

Quatre lapins infectés par 5 centigr. de bacilles de la souche Ferré reçurent quatre mois plus tard dans l'articulation du genou droit, 2/10 de cc. d'une suspension de colibacilles tués par chauffage. Cette injection ne fut suivie d'aucune réaction locale notable. Ces animaux sacrifiés 7 mois plus tard ne présentèrent à l'autopsie rien d'autre que de gros amas caséux au point d'inoculation des bacilles Ferré. Ce caséum atteignait chez deux d'entre eux les poids de 300 et 400 grammes.

CHAPITRE VI

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE RENFORCEMENT DU POUVOIR PATHOGÈNE OSTÉOTROPE ET ARTHROTROPE DE LA SOUCHE FERRÉ PAR L'ADMINISTRATION SECONDAIRE DE BACILLES TUBERCULEUX, DE SÉRUM DE CHEVAL OU DE CULTURES TUÉES DE COLIBACILLES.

I. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS OBTENUS A CET ÉGARD.

Si nous résumons les résultats obtenus dans nos recherches, au point de vue de la production de lésions osseuses ou articulaires, nous constatons ce qui suit :

Chez 16 lapins témoins inoculés avec 5 centigr. de bacilles Ferré sous la peau, un seul a présenté une polyarthrite tuberculeuse. Chez un autre nous avons vu un petit abcès caséeux dissociant les muscles du cou. Il est possible qu'il ait été d'origine osseuse. Nous ne saurions en réalité l'affirmer. La radiographie n'a pas montré de lésions des vertèbres cervicales à ce niveau.

Sur 9 lapins inoculés comme les témoins par la souche Ferré et surinfectés par voie sous-cutanée à l'aide de 1/10.000 de mgr. d'une souche bovine dite Van Deinsc, nous avons vu survenir dans 6 cas des lésions osseuses ou articulaires. Chez 5 de ces animaux existaient de multiples arthrites fongueuses. Chez le sixième on trouva un abcès de la voûte du crâne. Toutes ces lésions ne renfermaient exclusivement que des bacilles de la souche Ferré.

Chez 5 lapins surinfectés dans les mêmes conditions par une souche bovine, dite Laporte, nous n'avons pu déceler par contre qu'une dilatation kystique volumineuse de la tête de l'humérus, sans avoir pu d'ailleurs mettre de bacilles en évidence dans cette lésion.

Sur 12 lapins surinfectés comme dans les cas précédents avec des bacilles provenant de souches humaines d'origine pottique, nous avons obtenu dans deux cas des polyarthrites à bacilles Ferré.

Sur 8 lapins inoculés avec 5 centigr. de bacilles Ferré sous la peau et surinfectés par voie sous-cutanée ou intra-articulaire par du B.C.G., à la dose de 2 centigr. dans le premier cas et de 2 mgr. dans le second cas, nous n'avons obtenu qu'une fois une arthrite non caséuse et abacillaire au niveau d'un genou dans lequel avait été fait la surinfection.

Sur 9 lapins ayant reçu 5 centigr. de bacilles Ferré sous la peau et ultérieurement, soit sous la peau à la dose de 10 centigr., soit dans une articulation à la dose de 2 mgr., des bacilles bovins tués provenant de la souche Laporte, nous n'avons obtenu qu'une fois une arthrite caséuse au niveau d'une articulation qui n'avait pas reçu de corps bacillaires morts. La recherche des bacilles dans le ca-séum fut d'ailleurs négative.

Sur 15 lapins inoculés avec 5 centigr. de bacilles Ferré sous la peau : 5 reçurent ultérieurement 3 cc. de sérum de cheval sous la peau, et aucun ne présenta par la suite de lésions osseuses ou articulaires ; 5 autres reçurent 2/10 de cc. de cheval dans une articulation et 3 d'entre eux montrèrent ultérieurement dans cette articulation une décalcification des surfaces osseuses nettement visible à la radiographie. Les 5 derniers enfin reçurent d'abord 3 cc. de sérum sous la peau, puis 1/10 de cc. dans le genou trois semaines après. La radiographie révéla chez ces 3 animaux et surtout chez l'un d'eux une décalcification indubitable

des extrémités osseuses de l'articulation dans laquelle avait été introduit le sérum; mais aussi des lésions du même ordre, quoique peut-être un peu moins marquées, dans les épiphyses homologues.

Chez aucun de ces trois lapins on ne constata de caséum, ni même de réaction inflammatoire de l'articulation injectée et on ne put mettre de bacilles en évidence dans les masses osseuses décalcifiées. Il est à noter que l'injection de sérum produisit chez tous ces animaux, surtout lorsqu'elle fut faite par voie sous-cutanée, une augmentation très importante, quoique en partie régressive, du caséum siégeant au point d'inoculation des bacilles Ferré.

Ce dernier phénomène fut également observé, et avec une intensité plus grande encore, chez 8 lapins ayant reçu préalablement 5 centigr. de bacilles Ferré et traités ultérieurement soit par voie sous-cutanée pour 4 d'entre eux, soit par voie intra-articulaire pour les 4 autres, avec une culture tuée de colibacilles. Chez un de ces animaux le caséum pesait 375 gr. et chez un autre 400 gr. lors du sacrifice. Les 4 lapins qui reçurent les colibacilles tués dans une articulation ne présentèrent pas par la suite de lésions osseuses ou articulaires. Mais sur les 4 qui reçurent la culture de colibacilles tués sous la peau, un présenta une polyarthrite fongueuse atteignant 7 jointures; un autre eut une arthrite inflammatoire non suppurée, mais avec présence de bacilles Ferré dans la synoviale et d'ailleurs décalcification des extrémités osseuses; un autre enfin, présenta une lésion costale abacillaire.

II. ESSAI DE DISCUSSION SUR LA SIGNIFICATION DES RÉSULTATS PRÉCÉDENTS.

Il découle des résultats exposés ci-dessus que la souche Ferré, qui, par voie sous-cutanée, même quand elle est administrée à la dose énorme de 5 centigr., ne détermine

en général chez le lapin qu'un volumineux caséum au point d'inoculation, peut, exceptionnellement, et sans l'intervention d'aucun autre facteur, provoquer des lésions osseuses. Mais son pouvoir pathogène arthrotrope naturel est extrêmement faible, puisque dans nos recherches, il ne s'est manifesté d'une manière indubitable qu'une seule fois sur seize cas.

Or il est très remarquable que ce pouvoir se trouve singulièrement accru, si l'on fait intervenir ultérieurement certaines influences. Si l'on ne tient compte que des cas dans lesquels sont survenues, au cours de nos recherches, des lésions osseuses ou ostéo-articulaires caséuses où la souche Ferré put être aisément mise en évidence, ce sont les surinfections par certaines souches de bacilles bovins, et les injections sous-cutanées de colibacilles tués qui ont produit à cet égard l'effet le plus manifeste. Les surinfections par bacilles humains ont agi d'une manière moins marquée.

Mais bien que nous n'ayons pas pu déceler de bacilles acido-résistants à leur niveau, il est possible néanmoins que certains processus de décalcification, de dégénérescence kystique ou d'ostéite destructrice aient été les manifestations d'une imprégnation à point de départ bacillaire. La question nous paraît cependant discutable en ce qui concerne les lésions de cet ordre observées après injection intra-articulaires de sérum, comme nous le verrons plus loin.

Les surinfections par le B.C.G. et les injections de bacilles tuberculeux morts ne paraissent pas en tout cas exercer une influence importante. Par inoculation intra-articulaire avec le B.C.G. nous avons obtenu une fois une réaction avec épanchement de synovie et hypertrophie des extrémités osseuses, et avec les bacilles morts nous avons eu deux fois une réaction inflammatoire avec aspect sanieux de l'article injecté. Mais ces réactions articulaires peuvent

être considérées comme le résultat de l'irritation locale due au B.C.G. ou aux bacilles morts et nous ne savons pas si la souche Ferré est intervenue dans ces cas. N. Pétroff (65) en injectant dans les articulations de lapins normaux des émulsions de bacilles tuberculeux tués par la chaleur, a d'ailleurs observé la production d'arthrites aiguës « dont le pus ne fut pas cultivable ». Il est vrai que chez un des animaux traités par les bacilles morts il existait une arthrite caséuse dans l'articulation du cou de pied, alors que l'injection avait été pratiquée dans le genou. Mais nous n'avons pas pu déceler de bacilles dans ce caséum; et en tous cas ce résultat positif serait le seul sur un lot de 9 lapins ainsi traités par une émulsion stérilisée de bacilles tuberculeux.

Ainsi, de tous les facteurs que nous avons fait intervenir pour exalter le pouvoir pathogène ostéotrope et arthrotrope de notre souche, les surinfections par des bacilles tuberculeux vivants et virulents, et les injections de colibacilles tués, ont été les plus actifs. Mais par quel mécanisme ces facteurs ont-ils pu produire cet effet ?

Il est probable, ainsi que nous l'avons déjà dit lors de la publication d'une première série de recherches à la Société de Biologie, qu'il s'agit là d'une variété de réaction allergique.

Les lapins infectés par des doses suffisantes de bacilles Ferré réagissent en effet au bout de quelque temps à la tuberculine d'origine bovine, et aussi, quoique à un moindre degré, à celle d'origine humaine. Nous avons remarqué d'ailleurs, qu'après la surinfection par des bacilles bovins virulents surtout, le caséum existant au point d'inoculation des bacilles Ferré subissait un accroissement momentané. Il est vraisemblable que c'est à la faveur de cette réaction focale que se sont essaimés soit des bacilles, soit peut-être des produits toxiques d'origine bacillaire, ayant les uns et les autres, dans tous les cas, la même affinité pour le tissu osseux ou les espaces synoviaux.

Un semblable mécanisme est probablement à invoquer en ce qui concerne les colibacilles tués. Il s'agit là d'une réaction d'allergie non spécifique.

On sait en effet depuis les travaux de Gamaleia (43) avec des cultures de *Vibrio Metchnikovi*; de Römer et Buchner (71) avec des bactérioprotéines extraites de cultures de *B. pyocyaneus*, de *B. de Friedlander* ou de *B. prodigiosus*; de Borrel, de Bacanu (7) avec la malléine; de Boquet et Nègre avec des produits de bacilles para-tuberculeux; de Selter et Tancre (83) et surtout de P. Bordet avec des cultures tuées de colibacilles, que bien des protéines microbiennes sont susceptibles de déterminer chez les sujets tuberculeux des réactions allergiques rappelant celles que provoque la tuberculine.

Les recherches de P. Bordet sont notamment tout à fait démonstratives à cet égard et c'est des travaux de cet auteur que nous nous sommes inspirés pour faire agir chez nos animaux inoculés avec les bacilles Ferré des cultures de colibacilles tués. Or il est très remarquable que celles-ci aient déterminé chaque fois dans nos expériences une augmentation rapide du caséum existant au point d'inoculation des bacilles Ferré; et c'est en définitive dans les lots des animaux traités secondairement par les cultures tuées de colibacilles que nous avons obtenu les caséums les plus volumineux, atteignant 350 et 400 grammes, ce qui pour des lapins de deux kilos représente des masses considérables. On imagine aisément qu'à la faveur d'une pareille réaction focale ait pu se produire une exaltation de la virulence naturelle particulière des bacilles Ferré et par voie de conséquence de leur affinité ostéotrope et arthrotrope ou de celle de leurs produits.

Peut-être faut-il envisager un processus du même ordre en ce qui concerne le sérum de cheval. Ainsi, les recherches de Besredka et Bronfenbrenner (22), de P. Courmont et H. Gardère (34), avec du sérum de cheval chez le co-

baye; de Mathès avec des deutéro-albumoses; de Schmidt et Krause (48 b) avec du lait, de Busacca avec du sérum de cheval, de de Potter avec du bouillon ordinaire, de Valtis et Van Deirse avec des *pasteurellæ*, de Dujardin et Duprez (39) avec ces diverses substances, chez l'homme tuberculeux, ont montré qu'elles étaient susceptibles de révéler l'existence d'une hétéroallergie indubitable. Et de fait, dans nos expériences, nous avons vu également le sérum de cheval provoquer l'augmentation du caséum existant au point d'inoculation des bacilles Ferré, et il est possible que les décalcifications que nous avons observées chez ces animaux n'aient fait que traduire les réactions de cette allergie non spécifique.

Tel est le mécanisme que nous croyons devoir invoquer à l'origine des phénomènes que nous avons rapportés. Il nous semble cependant que quelques remarques s'imposent, qui tendent à montrer combien le problème est encore complexe et mal élucidé.

Tout d'abord, il faut souligner qu'il y a eu des différences importantes entre les influences exercées par les diverses souches de bacilles tuberculeux que nous avons utilisées pour la surinfection. On peut concevoir que le B.C.G. qui est une souche très particulière, n'ait pas eu à cet égard les mêmes propriétés que les bacilles tuberculeux ordinaires; et que les bacilles humains qui ont une affinité moins grande pour le lapin que les bacilles bovins, aient eu aussi une influence moins nette que ces derniers. Mais il est surprenant que sur les deux variétés de bacilles bovins que nous avons employées, l'une, la souche Van Deirse, ait exercé une action de renforcement très importante sur le pouvoir pathogène arthrotrope des bacilles Ferré, alors que l'autre n'ait eu qu'une influence minime. Peut-être aurait-il fallu faire varier les doses de surinfection dans les deux cas ? Ceci nous aurait entraîné dans des recherches que nous n'avions ni le temps ni les moyens d'entreprendre. La question nous paraît en tout cas fort obscure.

Par ailleurs, la voie d'introduction du réactogène paraît avoir son importance. Ainsi sur 4 lapins qui furent soumis à une injection de colibacilles tués, dans l'articulation, nous n'avons pu constater aucune manifestation ostéo-articulaire, bien que ces injections aient donné une réaction locale importante au point d'inoculation de la souche Ferré. Sur 4 lapins traités par les colibacilles tués par voie sous-cutanée, et qui d'ailleurs présentèrent aussi une intense réaction focale, nous avons eu des lésions osseuses ou articulaires dans trois cas.

Au reste, le type des lésions produites dans les os et les jointures, a beaucoup varié selon les cas, comme nous allons le signaler au chapitre suivant, et l'influence du réactogène paraît très grande à cet égard.

Enfin, il faut bien convenir que les faits que nous avons rapportés diffèrent beaucoup des constatations expérimentales sur lesquelles les divers auteurs, précédemment cités, ont basé la notion de l'allergie spécifique et de l'hétéro-allergie.

Les cobayes infectés par du B.C.G. et inoculés secondairement avec des cultures tuées de colibacilles par exemple, sont morts, dans les expériences de P. Bordet, en présentant des accidents hémorragiques aigus, rappelant les phénomènes de Sanarelli et de Schwartzmann. Or nous avons utilisé des doses de cultures de colibacilles assez analogues à celles de P. Bordet, et nos animaux ne sont pas morts. A moins qu'ils n'aient présenté des phénomènes hémorragiques dans les caséums des points d'inoculation des bacilles Ferré, ce dont nous n'avons pas pu nous assurer, ils ne paraissaient pas avoir été victimes par ailleurs d'une allergie hémorragique évidente. Il est vrai que nous avons opéré chez le lapin et non chez le cobaye et que nous avons inoculé les suspensions de colibacilles par voie sous-cutanée et intra-articulaire, et non par voie intra-péritonéale et intraveineuse. Enfin, la souche de primo-infection est es-

sentiellement différente. Peut-être faut-il voir dans ces différences de conditions expérimentales les différences dans les résultats obtenus.

On ne saurait tout de même ne pas souligner l'allure particulière des manifestations pathologiques que nous attribuons à un processus d'allergie non spécifique.

Nous n'en sommes pas moins enclin à penser que c'est bien par un mécanisme allergique, produisant une réaction focale dans le foyer local d'infection à bacilles Ferré, qu'il faut expliquer la localisation à distance dans les os ou dans les synoviales de ces bacilles ou de leurs produits bacillaires. Cette conclusion posée, nous éviterons de nous hasarder trop loin sur le terrain de la clinique humaine, où les recherches récentes de H.-L. Rocher et de R. Laporte (69), ainsi que celles de Saënz (73 b), ont montré qu'en France tout au moins, la tuberculose ostéo-articulaire est presque toujours due à des bacilles humains, dont les caractères sont fort différents de la souche dont nous nous sommes servi dans nos expériences.

Il est permis de supposer cependant que ce qui se produit avec celle-ci chez le lapin, peut aussi se produire avec des bacilles humains à affinité spécialisée chez l'homme. Il est tout de même digne de remarque que les tuberculoses ostéo-articulaires s'observent très souvent chez des sujets qui ne présentent par ailleurs aucune autre localisation tuberculeuse. M. E. Aubertin (3) dans son livre sur « Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme », a déjà beaucoup insisté sur ce point il y a dix-huit ans. Sans doute le phénomène s'explique-t-il pour une part, comme il l'a montré, du moins pour l'enfant qui présente d'ailleurs des localisations beaucoup plus souvent que l'adulte, par l'état de suractivité des épiphyses osseuses en plein développement dans ces organismes en croissance. Mais cette explication ne suffit pas en ce qui concerne les adultes. Or, combien d'entre eux présentent un mal de Pott,

une coxalgie, une ostéite costale isolée et malgré des processus graves et souvent tenaces en ces zones, ne subissent jamais d'autres localisations et notamment pas d'atteinte de leurs poumons. Tout se passe comme si la souche de bacilles qui les infecte avait une affinité spéciale pour le système osseux ou les synoviales. L'étude de leurs propriétés pathogènes chez l'animal ne permet pas il est vrai le plus souvent de mettre cette affinité en évidence. Mais l'aptitude ostéotrope de notre souche ne se révèle que chez le lapin et non chez le cobaye; et de ce qui se passe dans une espèce, il ne faut conclure à ce qui se passe dans une autre espèce; et de ce qui se passe chez l'animal notamment, il ne faut pas conclure à ce qui se passe chez l'homme. Ceci est d'autant plus vrai, qu'il est très possible que même chez ce dernier, de telles souches n'aient qu'une faible tendance spontanée à produire des ostéites ou des arthrites, de la même manière que notre souche Ferré chez le lapin.

Mais on peut concevoir que des bacilles humains naturellement peu virulents, à affinité ostéotrope spontanée assez faible, vivant en parasites au sein des ganglions, d'où ils sensibilisent l'organisme, puissent éventuellement, à la faveur de réactions allergiques, spécifiques, sous l'influence d'une surinfection paucibacillaire (comme dans nos expériences), ou non spécifiques, lors d'une vaccination, de l'administration de sérum thérapeutique ou d'une infection colibacillaire, s'essaimer en quelques points du système ostéoarticulaire et y manifester un pouvoir pathogène spécialisé qui était jusqu'alors en sommeil.

CHAPITRE VII

CARACTÈRES ET NATURE DES DIVERSES OSTÉITES ET OSTÉOARTHrites OBSERVÉES AU COURS DE NOS RECHERCHES

Au point de vue bactériologique ces lésions peuvent se grouper en deux catégories différentes. Nous avons constaté des lésions articulaires ou osseuses chez 22 lapins au cours de nos recherches. Dans 11 cas, nous avons pu déceler des bacilles acido-résistants à leur niveau et nous avons constaté dans tous les cas qu'ils provenaient de la souche Ferré. Dans les 11 autres cas, nous n'avons pas pu mettre de bacilles acido-résistants en évidence; et de ce fait la nature du processus en cause peut prêter à discussion. Envisageons successivement ces deux ordres de fait.

I. LÉSIONS OSSEUSES OU ARTICULAIRES CONTENANT DES BACILLES DE LA SOUCHE FERRÉ DANS LEUR SEIN.

Ces lésions ont affecté plusieurs types :

Dans les cas les plus fréquents, 9 cas sur 11, nous avons constaté la présence d'arthrites fongueuses, caractérisées par l'existence autour de l'articulation, tantôt sur toutes ses faces, tantôt seulement sur une, deux ou trois de celles-ci, de masses mamelonnées et volumineuses, d'aspect gris jaunâtre, soulevant et dissociant plus ou moins muscles et tendons péri-articulaires. Ces masses étaient recouvertes de la synoviale ainsi distendue en de multiples po-

ches, et étaient formées de caséum riche en bacilles. Souvent elles étaient si volumineuses qu'elles s'infiltraient au-dessus ou au-dessous de l'article ou dans les deux sens à la fois en soulevant les couches musculaires sous lesquelles elles s'amenuisaient peu à peu au fur et à mesure qu'elles s'éloignaient de l'interligne. Elles donnaient ainsi à la région l'aspect d'un volumineux fuseau. La cavité articulaire



FIG. 9. — Arthrite fongueuse chez un lapin surinfecté par des bacilles bovins.

était naturellement remplie de caséum en continuité directe avec les masses caséuses proliférant au dehors. Quant aux extrémités osseuses, elles étaient tantôt apparemment saines, tantôt friables et cassantes, tantôt déjà ulcérées et plus ou moins déchiquetées.

La radiographie, mieux que l'examen macroscopique, permet de constater deux types différents parmi ces arthrites caséuses. Dans certains cas, les os ne présentaient pas de lésions apparentes, ou seulement une légère décalcifica-

tion; dans d'autres cas, on constatait au contraire des altérations graves avec des zones d'ostéite destructrice alternant avec des zones d'ostéite condensante, selon des proportions extrêmement variables. On put aussi voir des foyers d'ostéite nécrosante, diaphysaire, paraissant sans continuité avec les foyers épiphysaires. Nous avons ainsi obtenu toutes les variétés de tuberculoses ostéo-articulai-



FIG. 10. — Ostéoarthrite du genou gauche chez un lapin surinfecté par des bacilles humains.

res que l'on rencontre en clinique humaine; arthrites casécuses à type purement synovial (fig. 11), ostéo-arthrites fongueuses; foyers d'ostéite diaphysaire.

Le plus souvent, les lapins présentaient plusieurs localisations articulaires à la fois et certains étaient porteurs de six à sept foyers différents. Nous avons pu voir toutes les jointures des membres être prises, ainsi que les articulations chondro-sternales ou costo-vertébrales et que les articulations intervertébrales. Plusieurs petites articula-

tions phalangiennes des pattes furent souvent atteintes et donnaient ainsi à l'extrémité du membre un aspect muriforme du plus curieux effet.

A côté des arthrites ou ostéo-arthrites fongueuses nous avons observé dans un cas chez un lapin ayant reçu des colibacilles tués sous la peau, une arthrite exsudative d'un poignet. La synoviale était injectée par une substance d'al-

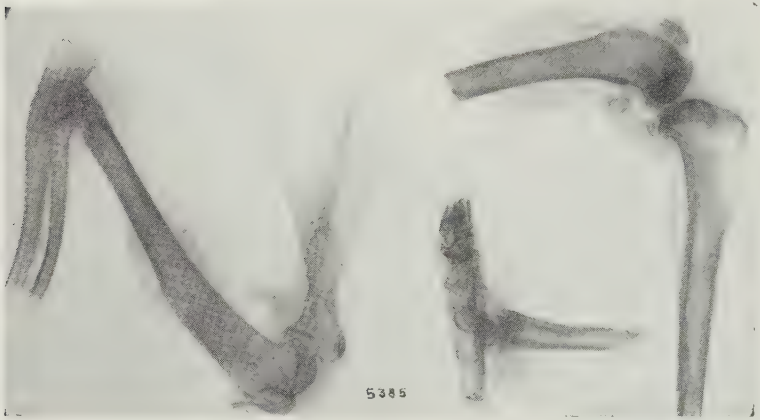


FIG. 11. — Arthrites caséuses à type synovial chez un lapin surinfecté avec des bacilles bovins.

lure gélatineuse contenant des bacilles de la souche Ferré. La radiographie ne montra que des lésions osseuses minimales. Cette forme synoviale discrète, ne pouvait être considérée comme une forme de début, car l'animal ne fut sacrifié qu'au bout de sept mois.

Enfin dans un dernier cas, nous avons observé un volumineux abcès de la voûte du crâne avec caséum riche en bacilles.

Il est à noter que pour aucune de ces lésions, nous n'avons observé d'adénopathie satellique.

II. LÉSIONS OSSEUSES OU ARTICULAIRES ABACILLAIRES.

Si l'origine des lésions précédentes ne peut prêter à aucune discussion, il n'en est pas de même pour les autres cas où nous n'avons pu mettre le bacille en évidence.

Nous ne nous attarderons pas au cas d'arthrite exsudative observé au niveau d'un genou chez un animal surinfecté par du B.C.G. au niveau même de ce genou. Comme nous n'avons pas pu isoler le germe en cause, nous ne pouvons dire s'il s'agissait du B.C.G. ou du bacille Ferré.

Les deux arthrites constatées au niveau d'articulations inculcées avec des bacilles morts, ne nous retiendront pas davantage; car il est probable qu'elles doivent s'expliquer par l'action irritative des corps bacillaires tués, comme nous l'avons déjà dit.

Par contre, les six cas d'ostéite observés chez des lapins traités par du sérum méritent plus d'attention. Dans tous ces cas l'atteinte des os ne fut constatée que par l'examen radiographique et montra seulement de la décalcification. Ces phénomènes furent observés au niveau des articulations dans lesquelles le sérum avait été injecté; et nous rappelons que pour trois d'entre eux, et notamment celui qui comportait la lésion la plus évidente, cette injection intra-articulaire fut faite trois semaines après une injection sous-cutanée. Or, G. Cerulli (27), injectant du sérum de cheval dans les articulations d'animaux préalablement sensibilisés, a observé la production d'arthrites exsudatives aiguës pouvant aboutir à la nécrose du cartilage et à l'ankylose. Dans ces conditions on peut se demander si les phénomènes constatés chez nos lapins traités par le sérum de cheval, ne peuvent pas être attribués à ce sérum. La chose est fort probable.

Cependant 3 de nos lapins dont les extrémités osseuses de l'articulation injectée étaient décalcifiées, n'avaient pas

été préalablement sensibilisées par une injection sous-cutanée de sérum; et ils ne reçurent au reste qu'une dose très faible de sérum dans la jointure.

Au reste, nous avons également observé dans d'autres séries des lésions d'ostéite raréfiante aboutissant à une véritable boursofflure de Pos. Ainsi chez un lapin traité par une injection sous-cutanée de colibacilles tués, nous avons



FIG. 12. — Dilatation kystique de l'épiphyse supérieure de l'humérus droit chez un lapin surinfecté par des bacilles bovins virulents.

vu survenir une dilatation ampullaire d'une côte, sans que dans le magma rougeâtre contenu au sein de la cavité, nous ayons pu déceler de bacilles acido-résistants. De même, chez un lapin surinfecté par des bacilles bovins virulents, nous avons constaté une dilatation polykystique volumineuse de la tête de l'humérus droit (fig. 12). Dans la lumière de cette dilatation existait également une substance rougeâtre analogue à la moelle osseuse. Mais ici encore nous n'avons pu mettre de bacilles en évidence.

Chez les nombreux témoins que nous avons observés,

nous n'avons jamais rien remarqué d'analogue, et il nous paraît fort possible que des lésions de cette nature aient été liées à l'infection par les bacilles Ferré, soit que ceux-ci aient essaimé à ce niveau sous une forme particulière, soit qu'au sein de la réaction focale allergique ils aient libéré des substances à affinité ostéotrope qui déversées dans la circulation ont été ensuite se fixer en quelque point du squelette.

Au surplus, nous avons relaté qu'après inoculation intradermique de 1 mgr. de bacilles Ferré, nous avons vu survenir dans trois cas des paralysies et dans un quatrième cas une lésion destructive de deux vertèbres dorsales avec tassement sans que nous ayons pu déceler de bacilles acido-résistants, ni au niveau de ce foyer d'ostéite, ni au niveau des méninges.

De même, après inoculation sous-occipitale de doses variables de bacilles Ferré à 5 lapins, nous avons déterminé dans quatre cas des phénomènes de méningite mortelle avec présence de bacilles dans les méninges, mais aussi dans trois cas des nodules au niveau de la partie moyenne de plusieurs côtes qui paraissaient à ce niveau comme soufflées; et cependant dans aucune de ces dernières formations, nous n'avons pu déceler de bacilles acido-résistants.

L'intervention de la souche Ferré dans ces divers cas ne saurait pourtant être mise en doute; et dans ces conditions on peut être tenté d'homologuer certaines des lésions d'ostéites raréfiantes que nous avons obtenues dans les autres séries ci-dessus envisagées, à celles qui furent constatées dans les deux conditions précédentes.

Ainsi la souche Ferré nous apparaîtrait susceptible de donner, surtout après réactivation par un processus allergique spécifique ou non spécifique, non seulement des abcès ossifluents et des arthrites casécuses ou non, à forme synoviale ou ostéo-articulaire, riches en bacilles, mais aussi

des processus de décalcification, d'ostéite destructrice et de dégénérescences kystiques dans lesquels la mise en évidence de bacilles acido-résistants est plus difficile à réaliser.

Cette manière de voir les choses n'est pas sans analogie d'ailleurs avec l'opinion des cliniciens, qui n'hésitent pas dans bien des cas à attribuer à la tuberculose des processus d'ostéite non suppurée ni caséux, qui se révèlent seulement par l'existence à la radiographie de zones de décalcification plus ou moins limitée, pouvant affecter parfois l'allure d'une véritable dégénérescence ampullaire et dont l'évolution vient du reste fréquemment, à échéance plus ou moins longue, confirmer en effet ce diagnostic.

CONCLUSIONS

Nous avons repris et complété l'étude des caractères d'une souche de bacilles acido-résistants, isolée autrefois par le P^r Ferré et dont nous ignorons l'origine.

Nous croyons être arrivé à classer cette variété de bacilles, dont les propriétés sont tout à fait particulières dans le groupe des bacilles aviaires.

Par voie sous-occipitale, notamment, nous avons pu déterminer des méningites mortelles chez le lapin.

Nous avons, par ailleurs, étudié plus particulièrement l'aptitude de cette souche à donner des localisations osseuses ou articulaires, lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée chez cet animal.

Cette aptitude est spontanément très faible. Sur 16 lapins ayant reçu sous la peau 5 centigr. de bacilles Ferré, un seul animal, en effet, a présenté des arthrites fongueuses.

Mais, en réalisant une surinfection par une dose très petite d'une souche de bacilles bovins virulents, nous avons vu les bacilles Ferré déterminer des arthrites ou des ostéites caséeuses dans six cas sur neuf.

Avec une autre souche de bacilles bovins, il est vrai, nous n'avons obtenu qu'une dilatation kystique au niveau d'un humérus, et nous n'avons pas pu, d'ailleurs, déceler de bacilles acido-résistants dans cette lésion.

Des surinfections avec des bacilles humains ont produit l'apparition de localisations ostéo-articulaires deux fois sur douze.

Des surinfections par le B.C.G. n'ont eu aucune action à cet égard.

Il en fut de même de l'inoculation de bacilles bovins morts, soit sous la peau, soit dans une articulation, à des lapins primitivement infectés par la souche Ferré.

L'injection dans les mêmes conditions de sérum de cheval dans une articulation a déterminé six fois sur dix au niveau des extrémités osseuses de celle-ci un processus de décalcification, qui fut très prononcé dans un cas. Dans aucun de ces cas, cependant, on ne put mettre en évidence de bacilles acido-résistants dans les lésions. Il est possible que ces lésions relèvent exclusivement d'une action locale du sérum hétérogène.

L'injection, par voie sous-cutanée, d'une émulsion de colibacilles tués, à des lapins ayant reçu antérieurement 5 centigr. de bacilles Ferré sous la peau, a déterminé, dans trois cas sur quatre, des localisations osseuses ou articulaires, avec présence de bacilles acido-résistants.

Il nous apparaît, en définitive, que ce sont des surinfections par certaines souches de bacilles bovins virulents et des injections sous-cutanées de colibacilles tués, qui sont capables d'exalter singulièrement le pouvoir pathogène ostéotrope et arthrotrope de la souche Ferré.

Il est possible que cette souche puisse, dans ces conditions, produire, non seulement des lésions bacillifères, mais aussi des processus d'ostéite non suppurée, dans lesquels la présence d'éléments bacillaires est difficile à mettre en évidence.

Le renforcement, ci-dessus décrit, du pouvoir pathogène ostéotrope et arthrotrope des bacilles Ferré, nous paraît être en rapport avec un processus d'allergie spécifique ou non spécifique.

Ces diverses constatations, d'ordre expérimental, permettent d'entrevoir certains mécanismes nouveaux à l'origine des tuberculoses osseuses et ostéo-articulaires suppurées et non suppurées, observées en clinique humaine.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 21 mars 1939

Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
A. FERRADOU.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Angelo** (A.). — « Action de la température sur la vitalité de différentes souches de bacilles tuberculeux et paratuberculeux » (*C. R. Soc. biol.*, 1933, 113-1415).
2. **Armand-Delille** (P.) et **Bloch** (Mlle F.). — *C. R. Soc. biol.*, 1935, 119, 384.
3. **Aubertin** (E.). — *Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme*, Doin, 1924.
4. **Aubertin** (E.), **Richard** (J.) et **Perrineau** (G.). — « Ostéo-arthrites fongueuses produites chez le lapin par une variété particulière très peu virulente de bacilles acido-résistants après surinfection par des bacilles bovins virulents » (*C. R. Soc. biol.*, 1938, 127, 1101 à 1104).
5. **Aubertin** (E.) et **Perrineau** (G.). — « Etude du pouvoir pathogène arthrotrope d'une souche de bacilles acido-résistants » (*C. R. Soc. biol. Bordeaux*, séance du 15 mars 1939).
6. **Blabet** (J.) et (**Bloch** (Mlle)). — *C. R. Soc. biol.*, 119, 1320.
7. **Bacan**. — *C. R. Soc. biol.*, 1935, 119, 1089.
8. **Bauer** (W.), **Lhort**, **Granville** et **Bennet**. — *Journ. of. exper. med.*, 57-419.
9. **Birkhaug** (K.). — « Etude des colonies dissociées de cultures de bacilles tuberculeux aviaires et humains » (*C. R. Soc. biol.*, 113, 726, 814).
10. **Boquet** (P.). — « Caractères d'un bacille acido-résistant isolé d'un cobaye inoculé avec un liquide pathologique d'origine humaine » (*C. R. Soc. biol.*, 127-659).
11. **Boquet** (A.). — « Les bacilles tuberculeux » (*Gaz. des Sciences méd. Bordeaux*, 1936, n° 9, 10 et 11).
12. — « Recherches sur la virulence des bacilles tuberculeux du type humain et du type bovin inoculés aux lapins par voie méningée » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1938, 61-479).

13. **Boquet** (A.) et **Bretey** (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1934, 52-252.
14. **Boquet** (A.) et **Broca**. — « Recherches sur les méningites tuberculeuses » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1935, 55-8).
15. **Boquet** (A.) et **Laporte** (R.). — « Tuberculose osseuse et ostéo-articulaire expérimentale chez le lapin » (*Revue de la tuberculose*, 1936, 437-440).
16. **Boquet** (A.) et **Schaefer** (W.). — « Essais de surinfection du lapin par le bacille de la tuberculose aviaire » (*C. R. Soc. biol. Paris*, 12 février 1938).
17. **Bordet** (P.). — « Contribution à l'étude de l'allergie non spécifique » (*C. R. Soc. biol.*, 1931, 1-1251).
18. — « Mécanisme du phénomène de Schwartzman » (*C. R. Soc. biol.*, 1933, 114-572).
19. — « Contribution à l'étude de l'allergie » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1936, 56, 325).
20. **Bosvieux** (Ch.). — *Les tuberculoses traumatiques*, thèse Paris, 1937.
21. **Bouchard**. — *Thérapeutique des maladies infectieuses*, 1889, p. 208 et 345.
22. **Bronfenbrenner** et **Besredka**. — *C. R. Soc. biol.*, 1911, 71, 70.
23. **Cadiot**, **Gilbert** et **Roger**. — « Tumeurs blanches produites chez les lapins par inoculation intra-péritonéale de bacilles aviaires » (*C. R. Soc. biol.*, 1891, 66).
24. **Calmette** (A.). — *L'infection bacillaire et la tuberculose*, Masson, 1936.
25. **Carli** (C.). — « Tuberculosis osteo articolare de bacillo bovino » (*Arch. Ital. di chir.*, 1938, 48, 125, 154).
26. **Carlinfanti** (E.). — « Allergie tuberculeuse et anaphylaxie », (*Ann. Inst. Pasteur*, 1936, 57, 150).
27. **Cerulli** (G.). — *Lo sperimentale* 13, fasc. 2, 247, avril 1935.
28. **Chrétien**, **Germain** et **Raymond**. — *Revue de la tuberculose*, 1923-1930.
29. **Contessouze** (M. E.). — *Médecine légale des ostéo-arthrites tuberculeuses post-traumatiques*, thèse Strasbourg, 1924.
30. **Coste**, **Saenz** et **Costil**. — « Poly-arthrite chronique, isolement d'un bacille para-tuberculeux » (*Soc. méd. hôp. Paris*, 27 octobre 1933 et 17 novembre 1933).

31. **Costil** (L.). — *Diagnostic bactériologique de la tuberculose par la culture du B. K.*, thèse Paris, 1935.
32. **Courmont** (J.) et **Dor** (L.). — « De la production chez le lapin de tumeurs blanches expérimentales par inoculation intra-veineuse de culture de bacilles tuberculeux atténués » (*C. R. Soc. biol.*, 8 novembre 1890 et 21 février 1891).
33. — « De la tuberculose osseuse chez les poules » (*C. R. Soc. biol.* du 4 juillet 1891-554).
34. **Courmont** (P.) et **Gardère**. — *C. R. Soc. biol. Lyon*, 18 mars 1935; — *Lyon médical*, 1937, 1, 469.
35. **Cuneo** et **Jeanbrau**. — Congrès des accidents du travail, Liège, 1905.
36. **Dervillée** (P.). — « Tuberculose et traumatisme » (*Science méd. prat.*, 1932, p. 406).
37. **Doan** et **Sabin**. — *Journ. expér. méd.*, 1926, 43, 289.
38. **Dor** (L.). — *Rôle de l'atténuation des microbes dans les lésions infectieuses chroniques*, thèse Lyon, 1892.
39. **Dujardin** et **Duprez**. — *Ann. méd.*, 1923, 14, 161.
40. **Ferrandu** (S.). — *Lo sperimentale*, décembre 1934, fasc. 4, 700.
41. **Fraser** (J.). — *Journ. of. exper. med.*, 1913, 17, 362; — *Brit. med. Journ.*, 1912, 1432.
42. **Friedrich**. — *Münch. med. Woch.*, 1899, 46, 1313.
43. **Gamaleia**. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1889, 543.
- 43bis. — **Grancher** (J.), **Martin** (H.) et **Le Doux-Libard**. — « Recherches sur la tuberculose expérimentale » (*C. R. Soc. biol.*, 14 février 1891, 111).
44. **Griffith** (A. S.) et **Griffith** (F.). — *Royal com. tuberc.*, 1907 et 1911.
45. **Hayashi** et **Takeda**. — « Tuberculose expérimentale de la moelle osseuse chez le cobaye » (*C. R. Soc. biol.*, 114, 243, 1933).
46. **Honsell**. — *Münch. med. Woch.*, 1900, 47, 1831; — *Beitz. z. klin. Chir.*, 1900, 28, 659.
- 46bis. **Hueter**. — *Centralbl. f. Chir.*, 1878.
47. **Jeanbrau**. — *Congrès de chirurgie*, 1907, 782.
48. **Krause**. — *Tuberculose der Knochen und Gelenke*, 1891.
- 48bis. **Krause** (A. K.). — *Amer. ur. Tuberc.*, 1926, 14, 211.
49. **Lannelongue** et **Achard**. — *Rev. de la tuberculose*, 1899, 7, 33 et 1899, 13, 511.

- *Bul. Acad. des Sciences*, 1^{er} mai 1899.
50. **Laporte** (R.). — « Etude microbiologique des bacilles tuberculeux bovins » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1936, 57, 400).
51. **Laporte** (R.) et **Battaglini** (U.). — *C. R. Soc. biol.*, 1935, 118, 302; 119, 725; 120, 399).
52. **Le Potier**. — *Etiologie traumatique de la tuberculose*, thèse Paris, 1937.
53. **Leuret** (E.) et **Caussimont** (J.). — « Les bacillesies tuberculeuses » (*Biol. méd.*, janvier 1935, 1).
54. **Machebœuf** (M. A.). — « Etudes chimiques sur le bacille tuberculeux » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1934, 52, 277; 53, 291; — 1935, 54, 71; 55, 433 et 547).
55. — « L'immunité » (*Rapport au VI^e Congrès de chimie biologique*, octobre 1937).
56. **Mandelstamm**. — *Beitz. Klin. der tuberk.*, 1933, 82, 98.
57. **Martin** (L.). — *C. R. Soc. biol.*, 1898, 50, 273.
58. **Moldovan** (L.), **Crisan** et **Turcu**. — *C. R. Soc. biol.*, 123-206.
59. **Mueller** (W.). — *Centralbl. f. chir.*, 1886, 233.
60. **Negre** (L.). — « Sur les relations qui existent entre bacilles paratuberculeux et bacilles tuberculeux » (*Rev. de la tuberculose*, avril 1924, n^o 2).
61. **Negre** (L.) et **Valtis**. — « Essais de modification *in vivo* des propriétés biologiques de bacilles tuberculeux » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1935, 55, 153).
62. **Oliver**. — *Journ. of exp. med.*, 1932, f. 2, 153, 158.
63. **Pawlowsky**. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1892, 6, 116.
64. **Philibert** (A.) et **Cordey** (F.). — « Réinfections tuberculeuses expérimentales chez le lapin » (*Ann. méd.*, 1925, 17, 5).
65. **Petroff** (N.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1904, 18, 590, 502.
— *Centralbl. fur. chir.*, 1904.
— *Centralbl. fur bakt.*, 1904, 34, 54.
66. **Ribera y Sans** (J.). — « Traumatisme et tuberculose » (*Presse médicale*, 13 mai 1911, p. 388).
67. **Richard** (J.). — *Etude de deux souches de bacilles acido et alcool résistants*, thèse Bordeaux, 1936.
68. **Robineau**. — « Ostéo-arthrites tuberculeuses et accidents du travail » (VII^e Congrès de Médecine légale, mai 1922).
69. **Rocher** (H. L.) et **Laporte** (R.). — « Rôle du bacille bovin dans

- les tuberculoses externes » (*C. R. Soc. biol.*, 29 janvier 1938, 266).
70. **Rodet** et **Jeanbrau**. — *C. R. Acad. des Sciences Paris*, 1907, 1363; — *Montpellier médical*, 1908, 193.
71. **Roemer**. — *Berl. Klin. Woch.*, 1891, 1189.
72. **Sabrazès** (J.) et **Grailly** (R. de). — *Le milieu synovial physiologique et pathologique*, Ballière, 1936.
73. **Saënz** (A.). — *C. R. Soc. biol.*, 1936, 122, 362 et 1234.
- 73bis. — « Rôle de l'infection bacillaire d'origine bovine dans les tuberculoses de l'enfant et de l'adulte » (*C. R. Soc. biol.* du 29 janvier 1938).
74. — « Caractères des cultures et classification des colonies dissociées du bacille tuberculeux en particulier des souches de type aviaire » (*C. R. Soc. biol.* du 26 mars 1938).
75. **Saënz** (A.) et **Costil** (L.). — « Propriétés pathogènes pour le lapin des variantes R et S du bacille aviaire » (*C. R. Soc. biol.*, 114, 1260, 1263).
76. — « Recherches sur la dissociation des bacilles tuberculeux aviaires » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1935, 55, 529).
- 76bis. **Saënz** (A.), **Costil** (L.) et **Sadettin** (M.). — « Nouveaux types de bacilles acido-résistants parasites du cobaye neuf » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1936, 57, 254).
- *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, 55, 529.
77. **Saënz**, **Costil** et **Sadettin**. — « Deux types de bacilles acido-résistants isolés des organes de cobayes inoculés avec des produits non tuberculeux » (*C. R. Soc. de biol.*, t. 119, p. 1286).
- 77bis. **Saënz** (A.), **Sadettin** (M.) et **Costil** (L.). — « Etude de la toxicité comparée des solutions d'acide acétique et d'acide sulfurique pour les bacilles tuberculeux » (*C. R. Soc. biol.*, 116, 45; 118, 215).
78. **Salvia**. — *Il Policlin. chir. Roma*, 1904, 306.
79. **Schaefer** (W.). — « Distinction de quatre types sérologiques parmi les bacilles tuberculeux du groupe aviaire » (*Ann. Inst. Pasteur*, 1937, 58, 388).
80. **Schüller** (M.). — « Experimentelle und histologische untersuchungen über die genese der skrophulösen und tuberkulösen gelenkentzündungen » (*Centralbl. für chir.*, 1878, 713).
81. **Seeliger**. — « The pH. of synovia and diseases of joints » (*Arch. f. k. chir.*, 606).

82. **Sénèque**. — « Traumatisme et tuberculose ostéo-articulaire »
(*Presse médicale*, 17 mars 1923, 258).
83. **Selter** et **Tancré**. — *Beil. z. klin. d. Tub.*, 60, 1925, 439.
84. **Shwartzman**. — *Journ. of exper. med.*, 48, 1928, 247.
85. **Tramini**. — *Etudes médico-légales de la tuberculose traumatique*,
thèse Bordeaux, 1918-1919.
86. **Valtis** (J.) et **Van Deinse** (F.). — *C. R. Soc. biol.*, 2 février 1935.
87. **Wilson** (G. S.). — *Journ. of Path. a. Bact.*, 1925, 28, 69,
-

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	11
Introduction	13
Chapitre premier. — Exposé des travaux antérieurs sur les tuberculoses osseuses et ostéo-articulaires expérimentales...	15
I. Expérimentations ayant fait intervenir des facteurs externes	15
II. Expérimentations n'ayant pas fait intervenir de fac- teurs externes	21
Chapitre II. — Caractères de la souche Ferré utilisée au cours de nos inoculations	29
I. Caractères microscopiques	29
II. Caractères cultureux	30
III. Pouvoir antigène et pouvoir allergène.....	30
IV. Pouvoir pathogène expérimental	31
V. Pouvoir immunisant	35
Chapitre III. — Discussion relative à la nature des bacilles Ferré utilisés au cours de nos expériences	36
I. Caractères du bacille para-tuberculeux	36
II. Caractères des bacilles tuberculeux des mammifères..	39
III. Caractères des bacilles tuberculeux du groupe aviaire.	43
Chapitre IV. — Expériences de surinfection par des bacilles tuberculeux de type bovin ou de type humain chez des lapins antérieurement inoculés avec la souche Ferré	48
I. Surinfection par des bacilles tuberculeux bovins virulents	48
II. Surinfection par des bacilles tuberculeux humains virulents	52
III. Surinfection par des bacilles de la souche B. C. G....	53

Chapitre V. — Expériences tendant à renforcer le pouvoir pathogène arthrotrope de la souche Ferré chez le lapin, par injection de bacilles bovins morts, de sérum de cheval ou de colibacilles tués par chauffage	55
I. Injection de bacilles bovins morts.....	55
II. Injection de sérum de cheval.....	56
III. Injection d'une suspension de colibacilles tués.....	58
 Chapitre VI. — Considérations générales sur le renforcement du pouvoir pathogène ostrotrope et arthrotrope de la souche Ferré, par l'administration secondaire de bacilles tuberculeux, de sérum de cheval ou de cultures tirées de colibacilles	61
I. Résumé des résultats obtenus.....	61
II. Essai de discussion sur la signification des résultats précédents	63
 Chapitre VII. — Caractères et nature des diverses ostéites et ostéo-arthrites observées au cours de nos recherches.....	71
I. Lésions osseuses ou articulaires contenant des bacilles Ferré	71
II. Lésions osseuses ou articulaires abacillaires.....	75
 Conclusion	79
Bibliographie	83

Imp. BIÈRE, 18, rue du Peugue, Bordeaux (France). — 1939
